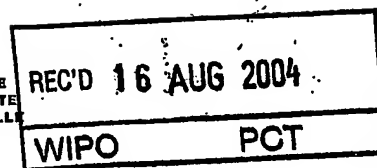




INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE



127/EP04/5931

08 27/08/04
M. Planche
(8)

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 DEC. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1 a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

R1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE **25 JUIN 2003**

LIEU **69 INPI LYON**

N° D'ENREGISTREMENT **0307670**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI

25 JUIN 2003

Vos références pour ce dossier

(facultatif) **JLP/AC/DL BFF 02/0450**

**NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

**CABINET LAVOIX
2 Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09**

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale
ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

5 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

**OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Forme juridique

Société par actions simplifiée

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

34, Rue Saint-Romain

Code postal et ville

69100 LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

| | | | |
|--|----------------------|---|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUIN 2003 LIEU 69 INPI LYON N° D'ENREGISTREMENT 0307670 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> JLP/AC/DL BFF 02/0450 | | | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | COLOMBET | |
| Prénom | | Alain | |
| Cabinet ou Société | | CABINET LAVOIX | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | 2 Place d'Estienne d'Orves | |
| | Code postal et ville | 75141 PARIS CEDEX 09 | |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i> | | 01 53 20 14 20 | |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i> | | 01 53 20 14 91 | |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i> | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | | | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé | |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) : | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Alain COLOMBET Cabinet Lavoix Mandataire CPI No 95-0306 | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI F. FAYRE | |

5 [0001] L'invention concerne des composés inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP), des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.

[0002] La MTP (microsomal triglyceride transfer protein) est une protéine de
10 transfert localisée dans le réticulum des hépatocytes et des entérocytes qui catalyse l'assemblage de biomolécules transporteurs de triglycérides, les lipoprotéines à apoB.

[0003] Par apoB, on désigne plus particulièrement l'apoprotéine 48 de
15 l'intestin et l'apoprotéine 100 du foie.

[0004] Des mutations de la MTP ou des apoprotéines B se traduisent chez l'homme par des taux très faibles, voir une absence, de lipoprotéines à apoB. Les lipoprotéines contenant l'apoB (chylomicrons, Very Low Density Lipoproteins) et
20 leurs résidus métaboliques (chylomicron remnants, Low Density Lipoproteins) sont reconnus comme un facteur de risque majeur dans le développement de l'athérosclérose, principale cause de mortalité dans les pays industrialisés. On observe que, chez des individus hétérozygotes pour ces mutations, des taux diminués en moyenne de moitié sont associés à un risque cardiovasculaire faible
25 (C.J. Glueck, P.S. Gartside, M.J. Mellies, P.M. Steiner, *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **90**, 184, (1977)). Ceci suggère que la modulation des sécrétions de lipoprotéines riches en triglycérides par l'intermédiaire d'antagonistes de MTP et/ou de sécrétion de l'apoB pourrait être utile dans le traitement de l'athérosclérose et plus largement des pathologies caractérisées par une élévation
30 des lipoprotéines à apoB.

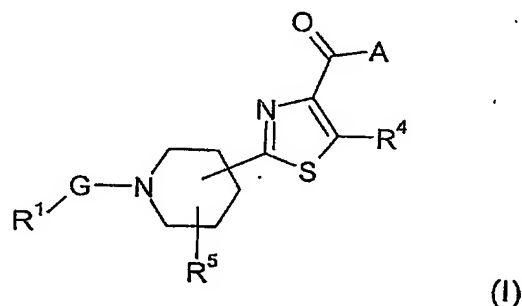
[0005] Des molécules inhibant la MTP et/ou la sécrétion d'apoB pourraient ainsi être utiles pour le traitement des hypertriglycérémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

5

[0006] Il a maintenant été découvert que certains composés à structure thiazolypipéridine possèdent des propriétés inhibitrices de la MTP et/ou de la sécrétion d'apoB.

10 [0007] Du fait de cette activité, ces composés présentent une application possible tout à fait intéressante dans le traitement des hypertriglycérémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

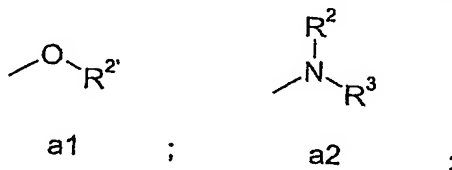
15 [0008] Ainsi, la présente invention concerne tout d'abord les composés à structure thiazolypipéridine de formule générale (I) :



dans laquelle :

20

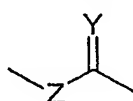
- A représente un radical choisi parmi les radicaux a1 et a2 suivants :



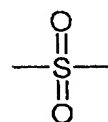
- G représente une liaison ou un radical divalent choisi parmi les groupements g1, g2 et g3 suivants :



g1



g2



g3

- R¹ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkylcarbonyle et alkoxy carbonyle ;
- R², R^{2'} et R³, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ; ou bien
- R² et R³ forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle ;
- R⁴ et R⁵, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ;
- R et R', identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ; ou forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, ou forment ensemble la double liaison d'un radical alkén-1-yle ;
- Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre ; et
- Z représente -NH- ou l'atome d'oxygène ;

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

- 5 **[0009]** Les définitions suivantes précisent les natures des différents groupes et radicaux définis ci-dessus. Sauf indication contraire, ces définitions s'appliquent pour tous les termes de la présente invention ainsi explicités.

10 **[0010]** Le terme "atome d'halogène" désigne un atome de fluor, chlore, brome ou iode.

15 **[0011]** Le terme "alkyl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcabonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

25 **[0012]** Des exemples de radicaux alkyle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont méthyle, éthyle, propyle, *iso*-propyle, butyle, *iso*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, *iso*-pentyle, *néo*-pentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, *iso*-hexyle, *néo*-hexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 1-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, 30 heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle,

1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

[0013] Le terme "alkényl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant au moins une insaturation sous forme de double liaison et contenant de 2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyl-disulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyl (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, alkylcarbonylamino, alkoxy-carbonylamino, arylcarbonyl, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyl, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyl, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0014] Des exemples de radicaux alkényle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont éthylényle, propényle, propadiényle, butényle, butadiényle, pentényle, pentadiényle, hexényle, hexadiényle, heptényle, heptadiényle, octényle, octadiényle, nonényle, nonadiényle, décényle, et décadiényle, ainsi que leurs isomères ramifiés, l'absence d'indication de la position de la ou des doubles liaisons devant être comprise comme n'apportant pas de limitation de la ou des doubles liaisons. Par exemple le radical "pentényle" englobe indifféremment les radicaux pent-1-én-1-yle, pent-2-én-1-yle et pent-3-én-1-yle, mais aussi les radicaux pent-1-én-2-yle, pent-2-én-2-yle et pent-3-én-2-yle, tout comme les radicaux pent-1-én-3-yle, pent-2-én-3-yle et pent-3-én-3-yle.

[0015] Le terme "alkynyl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant au moins une insaturation sous forme de triple liaison et contenant de



2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcabonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0016] Des exemples de radicaux alkynyle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont éthylynyle, propynyle, propadiynyle, butynyle, butadiynyle, pentynyle, pentadiynyle, hexynyle, hexadiynyle, heptynyle, heptadiynyle, octynyle, octadiynyle, nonynyle, nonadiynyle, décynyle, et décadiynyle, ainsi que leurs isomères ramifiés, l'absence d'indication de la position de la ou des doubles liaisons devant être comprise comme n'apportant pas de limitation de la ou des doubles liaisons. Par exemple le radical "pentynyle" englobe indifféremment les radicaux pent-1-yn-1-yle, pent-2-yn-1-yle et pent-3-yn-1-yle, mais aussi les radicaux pent-1-yn-2-yle, pent-2-yn-2-yle et pent-3-yn-2-yle, tout comme les radicaux pent-1-yn-3-yle, pent-2-yn-3-yle et pent-3-yn-3-yle.

[0017] Le terme "cycloalkyle", désigne un radical cycloalkyle, mono-, bi- ou tri-cyclique, ponté ou non, contenant de 3 à 13 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle,

notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0018] Des exemples de groupes cycloalkyle, éventuellement substitués comme indique ci-dessus, sont notamment les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle et cyclodécyle, adamantyle, diamantyle, nor-bornyle et bornyle.

[0019] Le terme "hétérocycloalkyle" désigne un radical mono-, bi- ou tricyclique, contenant un total de 3 à 13 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et étant éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy,

hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0020] En particulier, des hétérocycles saturés ou partiellement insaturés, monocycliques de 5 à 8 atomes, sont les dérivés saturés, respectivement
5 partiellement insaturés des hétéroaryles définis plus loin. Plus particulièrement, parmi les radicaux hétérocycloalkyle, on peut citer les radicaux morpholino, morpholinyles, pipéridinyles, thiazolidinyles, oxazolidinyles, tétrahydrothiényles, tétrahydrofuryles, tétrahydropyranyles, pyrrolidinyles, isoxazolidinyles,
10 imidazolidinyles et pyrazolidinyles.

[0021] Le terme "aryl(e)" désigne un radical aryle, mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome
15 d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, un dérivé de
20 l'acide phosphorique [(alkyl-O)₂-P-O-alkyl], alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle,
25 hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0022] À titre de radical aryle, on peut mentionner de manière non limitative les radicaux phényle, naphthyle, anthryle et phénanthryle.

30 [0023] Le terme "hétéroaryl(e)" désigne un radical aromatique mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant un total de 3 à 13 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont

choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement à l'état oxydé (cas de l'azote et du soufre), les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit radical hétéroaryl(e) étant éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différents, choisies parmi
5 un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle
10 (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle,
15 hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0024] De préférence, au moins l'un des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques, de préférence encore, de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques. Selon l'invention, le noyau
20 polycyclique hétérocyclique est constitué d'un ou plusieurs monocycles comportant chacun de 5 à 8 atomes compris dans le cycle.

[0025] Des exemples de radicaux hétéroaryle, éventuellement substitués comme il vient d'être décrit, sont les radicaux provenant de composés
25 hétéroaromatiques tels que la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isothiazole, l'isoxazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole. Parmi les hétéroaryles préférés, on peut citer les pyridyles, pyrimidinyles, triazolyles, thiadiazolyles, oxazolyles, thiazolyles et thiényles.

[0026] Des exemples de radicaux hétéroaryles bicycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 8 atomes endocycliques proviennent des composés aromatiques choisis parmi indolizine, indole, iso-indole, benzofurane, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, 5 benzothiofurazane, purine, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazines, pyrazolopyrimidine et ptéridine.

[0027] Parmi les hétéroaryles précédemment définis, on préfère les 10 radicaux quinolyles, pyridyles, benzotriazolyles, triazolyles, acridyle, phénazinyles et carbazolyles.

[0028] Lorsque les radicaux R^2 et R^3 forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, le dit hétérocycle est un mono-, bi- ou tri- 15 cycle, contenant un total de 3 à 13 atomes y compris l'atome d'azote, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit hétérocycle comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et étant éventuellement substitué 20 par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle 25 (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0029] Pour les composés de formule (I) présentée ci-dessus, le terme "isomère géométrique" signifie une isomérisie *cis/trans* ou *E/Z*. Plus particulièrement, la (ou les) éventuelles doubles liaisons présentes dans les divers substituants des composés de formule générale (I) peuvent être de configuration *E* ou *Z*. Ces isomères géométriques, purs ou non, seuls ou en mélange, font partie intégrante des composés de formule (I).

[0030] Le terme "isomère optique" regroupe toutes les formes d'isomères, seuls ou en mélanges, dues à la présence d'un ou plusieurs axes et/ou centre de symétrie dans la molécule, et conduisant à la rotation d'un faisceau de lumière polarisée. Le terme "isomère optique" comprend plus particulièrement les énantiomères et les diastéréoisomères, sous forme pure ou en mélange.

[0031] Les acides susceptibles de former des sels acceptables du point de vue pharmaceutique avec les composés de formule (I) ci-dessus sont des acides organiques ou minéraux. À titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, tartrique, citrique, maléique, acétique, fumarique, alkylsulfonique, naphthalènesulfonique, *para*-toluènesulfonique, bis-trifluoroacétique et camphorique.

[0032] Les bases susceptibles de former des sels acceptables du point de vue pharmaceutique avec les composés de formule (I) ci-dessus sont des bases minérales ou organiques. Parmi ces bases, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, l'hydroxyde de sodium ou de potassium, l'ammoniac, la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine, les acides aminés basiques, tels que l'arginine et la lysine, les osamines, par exemple la méglumine et les aminoalcools, tels que le 3-aminobutanol et le 2-aminobutanol.

[0033] L'invention couvre notamment les sels acceptables du point de vue pharmaceutique, comme indiqué ci-dessus, mais également les sels permettant

une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que les sels obtenus avec des amines chirales.

5 [0034] Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également les pro-drogues de ces composés.

[0035] Par "pro-drogues", on entend des composés qui, une fois administrés chez le patient, sont transformés chimiquement et/ou biologiquement par l'organisme vivant, en composés de formule (I).

10

[0036] Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on préfère ceux pour lesquels le radical R^5 représente l'hydrogène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
15 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

20 [0037] On préfère également les composés de formule (I) selon l'invention, pour lesquels le radical R^4 représente l'hydrogène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

30 [0038] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule (I) dans lesquels le radical thiazolyle est

branché en position 3 ou en position 4 du noyau pipéridine, de préférence en position 4 du noyau pipéridine.

[0039] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, de préférence dans lequel Y représente l'atome d'oxygène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0040] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle le radical R^4 représente l'hydrogène, le radical R^5 représente l'hydrogène, le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine, et G représente le radical g1 dans lequel Y représente l'atome d'oxygène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0041] Un autre groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un radical aryle, notamment phényle, substitué par un ou plusieurs radicaux aryle et/ou alkyle. On préfère tout particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente le radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou par un

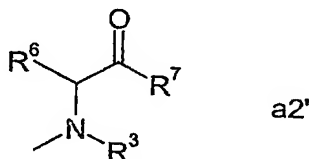


radical perhaloalkyle ou perhaloalkoxy. On préfère plus particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente le radical biphényle substitué, par exemple un radical trifluorométhylbiphényle, ou encore méthyltrifluorométhoxybiphényle.

5 [0042] Parmi les composés de formule générale (I), un autre groupe préféré de composés est constitués de ceux pour lesquelles A représente a2, les autres substituants possédant les mêmes définitions que celles données précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les
10 solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

15 [0043] Parmi les composés ci-dessus, on préfère tout particulièrement ceux pour lesquels a2 représente un radical de formule a2' suivante :



dans laquelle R^6 et R^7 , identiques ou différents et indépendamment l'un de l'autre possèdent les mêmes définitions que les radicaux R^2 et R^3 définis ci-dessus,

20 les autres substituants possédant les mêmes définitions que celles données précédemment,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0044] Un sous-groupe préféré de composés est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, avec Y représentant l'atome d'oxygène, R¹ représente un radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2,

les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0045] Dans ce sous-groupe, on préfère plus particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, avec Y représentant l'atome d'oxygène, R¹ représente un radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2' tel que défini ci-dessus,

les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

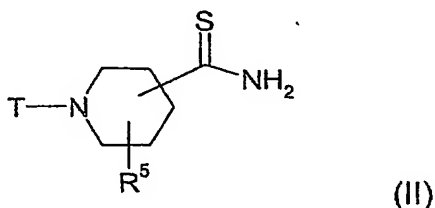
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0046] Des exemples particulièrement préférés de composés selon la présente invention sont choisis parmi :

- le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
 - le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)piperidin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-3-yléthyle) ;
 - 5 - le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
 - le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)-pipéridin-4-yl]-thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyle).
 - le N-[cyano-(4-fluorophényl)méthyl]-N-phényl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
 - 10 - le N-(α -cyanobenzyl)-N-éthyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
 - l' acide 2-{1-{4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl}carboxyl}pipéridine-4-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique
 - 15 - la 1-(4-{4-(3-hydroxypipéridin-1-yl)méthanoyl}thiazol-2-yl)pipéridin-1-yl)-1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone
 - la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2(S)-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - 20 - la N-(7-oxo-7H-thieno[3,2-b]pyran-6-yl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - la N-(2-méthyl-4-oxo-4H-chromén-3-yl)-2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - 25 - la N-(α -cyanobenzyl)-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ; et
 - la N-[1-cyano-1-(pyridin-4-yl)méthyl]-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
- leurs isomères optiques, formes oxydées, solvates et hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

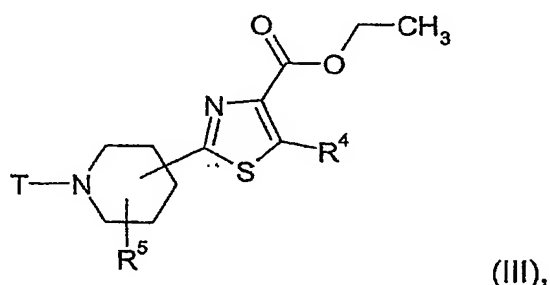
- 5 [0047] Les composés de la présente invention peuvent être préparés à partir des composés de formule (II) :



dans laquelle T représente un groupement protecteur labile, par exemple le *tert*-butoxycarbonyle (BOC), et R⁵ est tel que défini précédemment,

- 10 que l'on fait réagir avec du R⁴-bromopyruvate d'éthyle, généralement en proportions équimolaires, dans un solvant polaire, la diméthylformamide par exemple, en présence d'une base en excès, de préférence une base organique telle que la triéthylamine, à une température appropriée, à température ambiante par exemple, pendant une durée allant de 1 à 40 heures, de préférence entre 4 et
15 18 heures,

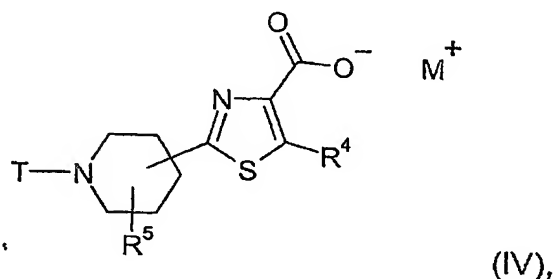
de manière à former le cycle thiazolyle et conduire au composé de formule (III) :



- 20 dans laquelle T, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment,

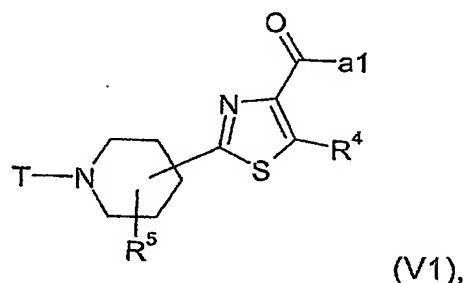
composé de formule (III) qui est ensuite saponifié par une base, de type hydroxyde d'alcalin ou alcalino-terreux, l'hydroxyde de sodium par exemple, en milieu polaire, comme le tétrahydrofurane et/ou l'eau, notamment un mélange

tétrahydrofurane/eau 2:1, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 12 heures, de manière à former le sel de formule (IV) :

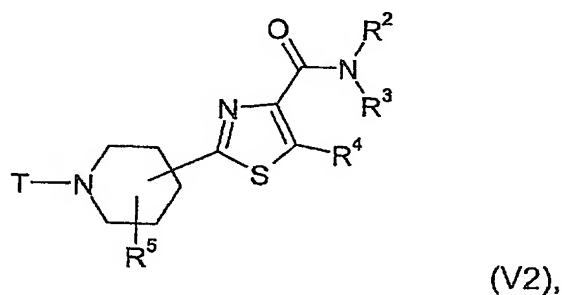


dans laquelle T, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment, et M⁺ représente le cation alcalin ou alcalino-terreux provenant de la base utile pour la réaction de saponification,

composé de formule (IV) qui est ensuite hydrolysé puis/ou estérifié en composé de formule (V1) :



dans laquelle R⁴, R⁵, a1 et T sont tels que définis précédemment, ou transformé en amide correspondante de formule (V2) :

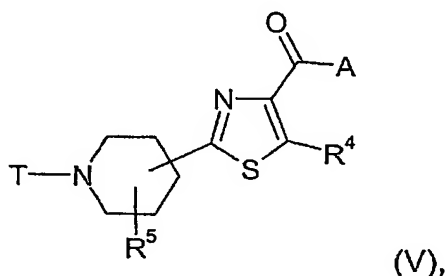


dans laquelle R², R³, R⁴, R⁵ et T sont tels que définis précédemment,

par action d'une amine de formule HNR²R³, généralement en proportions équimolaires, en présence d'une base, de préférence organique, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), et d'un catalyseur, par exemple l'hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraéthyluronium (HBTU), en solvant

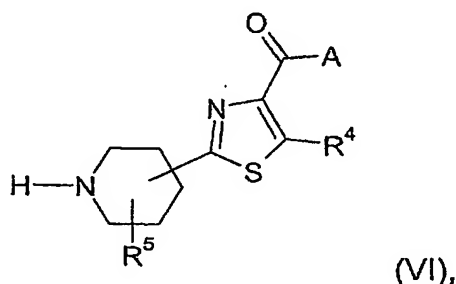
polaire aprotique, tel que la diméthylformamide, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

l'ensemble des composés de formule (V1) et (V2) formant le composé de formule (V) :



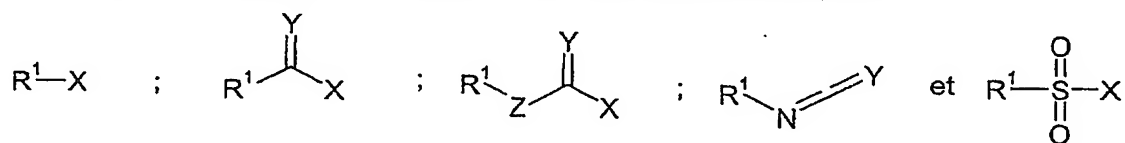
dans laquelle R^4 , R^5 , A et T sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) qui est ensuite engagé dans une réaction de déprotection de la fonction amine du cycle pipéridine, par action d'un acide organique ou minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique, en milieu dichlorométhane (DCM) ou dioxane, à température ambiante, pendant une durée variant de quelques minutes à quelques heures, généralement variant de 5 minutes à 12 heures, pour conduire au composé de formule (VI) :



cas particulier des composés de formule (I), dans laquelle R^1 représente l'hydrogène, G représente une liaison, A, R^4 et R^5 étant tels que définis précédemment,

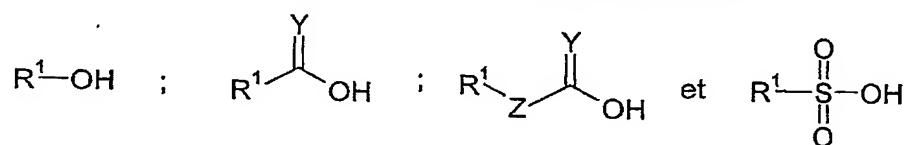
qui est ensuite soumis à l'action d'un composé choisi parmi :



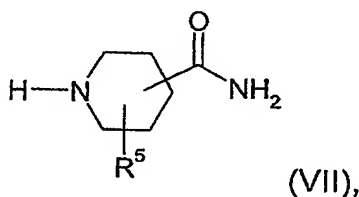
où X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, et R^1 , Y et Z étant tels que définis précédemment,

en présence d'une base, de préférence organique, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), et d'un catalyseur, par exemple l'hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraéthyluronium (HBTU), en solvant polaire aprotique, tel que la diméthylformamide, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures, pour conduire au composé de formule (I) telle que précédemment définie.

10 [0048] Selon une variante, les composés de formule (I) peuvent également être préparés par réaction d'un composé de formule choisi parmi :



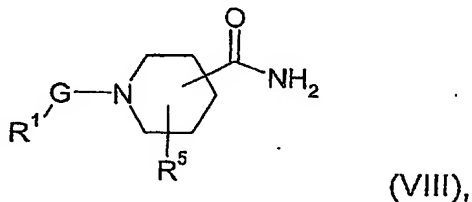
où R^1 , Y et Z sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule (VII) :



15 où R^5 est tel que défini précédemment,

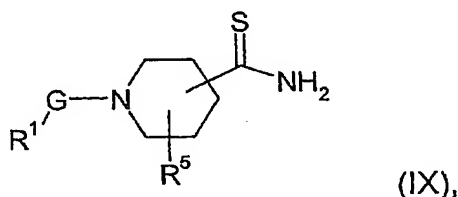
en présence d'un chlorure d'acyle, tel que le chlorure d'oxalyle, en milieu basique, la triéthylamine par exemple, et en solvant aprotique apolaire, par exemple le dichlorométhane, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

20 pour conduire au composé de formule (VIII) :



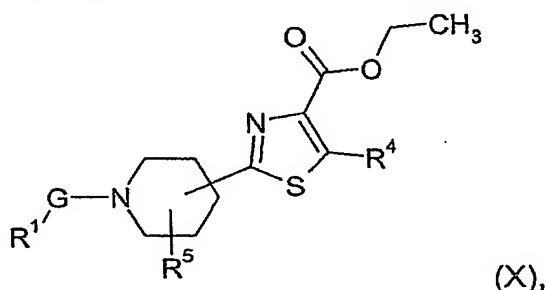
dans laquelle G, R^1 et R^5 sont tels que définis précédemment,

qui est ensuite transformé en thioamide correspondant de formule (IX) par action du réactif de Lawesson, en solvant polaire; le diméthyléther par exemple, à une température d'environ 50°C, pendant une durée généralement de l'ordre de 2,5 heures :



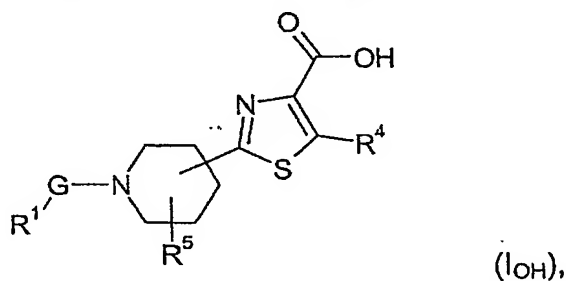
dans laquelle G, R¹ et R⁵ sont tels que définis précédemment,

le cycle thiazole étant ensuite formé de manière similaire à celle présentée ci-dessus pour la formation du composé de formule (III), par action du R⁴-bromopyruvate d'éthyle, pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle G, R¹, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment,

Composé de formule (X) qui est ensuite saponifié, de manière similaire à la formation du composé de formule (IV), pour conduire à l'acide de formule (I_{OH}) :



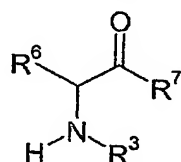
cas particulier du composé de formule (I) dans laquelle A représente -O-R^{2'}, R^{2'} représentant l'atome d'hydrogène,

composé de formule (I_{OH}) qui est ensuite éventuellement engagé dans une réaction d'estérification, ou soumis à l'action d'une amine de formule HNR²R³,

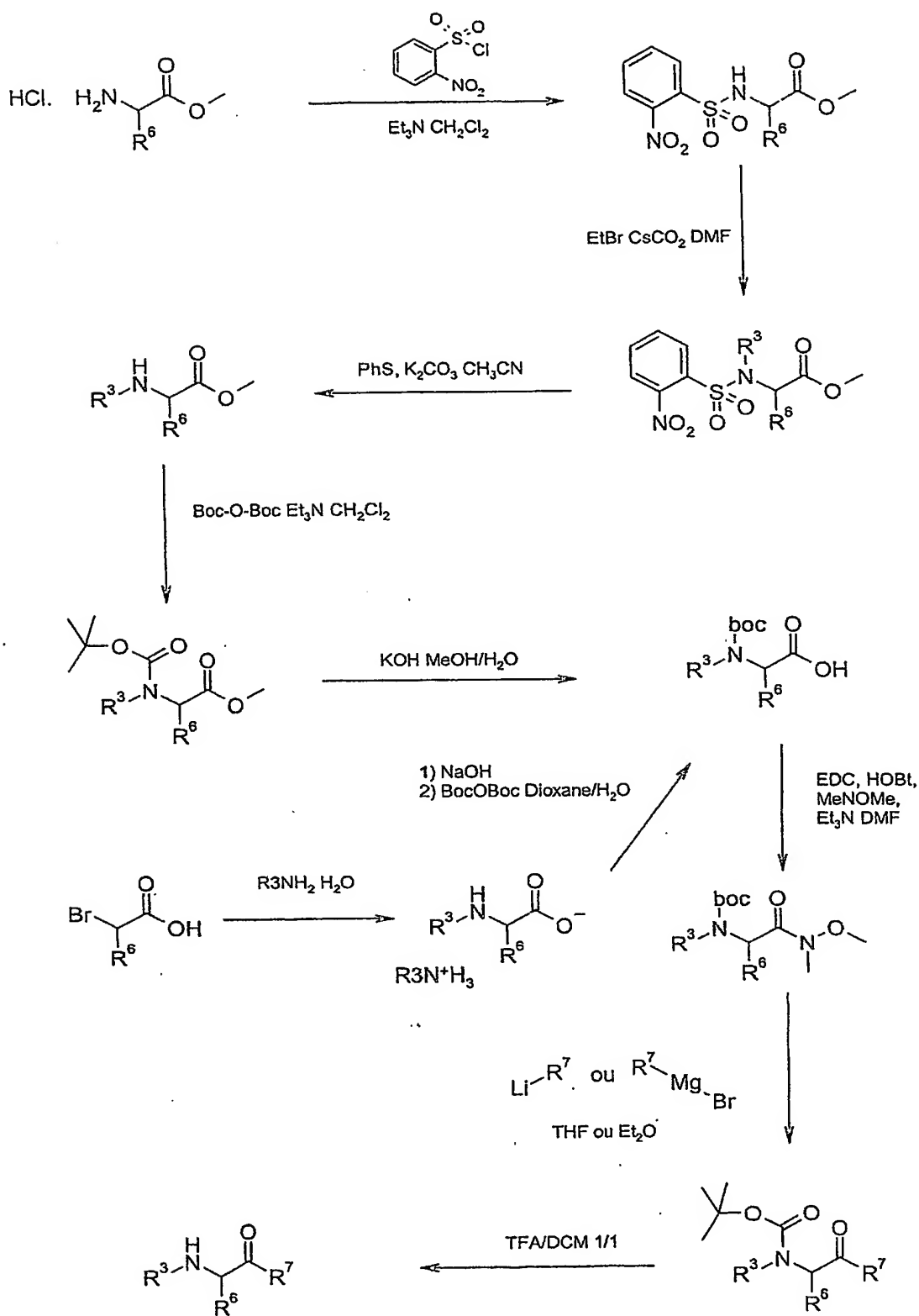
afin de conduire aux composés de formule (I) où A représente respectivement a1, avec R² différent de l'hydrogène, et a2.

[0049] Dans les procédés décrits ci-dessus, il doit être compris que les conditions opératoires peuvent varier substantiellement en fonction des différents substituants G, R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ et R⁷ présents dans les composés de formule (I) que l'on souhaite préparer. De telles variations et adaptations sont aisément accessibles à l'homme du métier, par exemple à partir des revues scientifiques, de la littérature brevet, des Chemical Abstracts, et des bases de données informatiques, y compris l'internet.

[0050] Pour les composés de formule générale (I) pour lesquels A représente a2', l'amine intermédiaire H-a2' suivante :



15 dans laquelle R³, R⁶ et R⁷ sont tels que définis précédemment, qui sera mise en réaction avec les composés de formule (V2) et (I_{OH}) définis précédemment, pourra avantageusement être préparée selon l'une des voies de synthèse présentées sur le schéma suivant, et dans lequel les divers substituants sont tels
20 que définis dans la présente invention :





[0051] La présente invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité pharmaceutique efficace d'un composé de formule (I), telle que définie précédemment, en association avec un ou plusieurs véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0052] Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique, sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale, sous forme de solution crème ou gel.

[0053] Une composition solide pour une administration orale, est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant, ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

[0054] Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine.

[0055] Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylène glycol, la silice, et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments.

[0056] Des exemples de correcteurs de goût comprennent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Il doit être compris que le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

[0057] Une forme injectable contenant le composé de la présente invention, en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange du dit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intra-musculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

[0058] Des exemples d'agents de mise en suspension comprennent la méthylcellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

[0059] Des exemples d'agents de solubilisation englobent huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, la nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

[0060] En outre le stabilisant comprend le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur comprend le *para*-hydroxybenzoate de méthyle, le *para*-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phénol, le crésol et le chlorocrésol.

[0061] La présente invention a en outre pour objet une utilisation d'un composé de formule (I) de l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

[0062] Les exemples suivants illustrent la présente invention sans la limiter en aucune façon.

Exemples de composés thiazolypipéridine selon l'invention.

Exemple 1 :

2-[1-(6-Méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazol-4-carbonyl-[N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)]amide

Étape a)

4-(4-Éthoxycarbonylthiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le 4-(aminocarbothioyl)tetrahydropyridine-1(2H)-carboxylate de tert-butyle (Maybridge) (85 mmol ; 20,8 g) est mis en solution dans 250 mL de diméthylformamide et est placé à 5 °C. Le bromopyruvate d'éthyle (1 éq. ; 85 mmol ; 16,6 g) en solution dans 50 mL de diméthylformamide est ajouté au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pour la nuit, puis un excès de triéthylamine est ajouté au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est évaporé et l'huile brune résiduelle est reprise par de l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau (2 fois) puis par une solution saturée en chlorure de sodium (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur silice, éluant dichlorométhane à dichlorométhane / méthanol 3%, pour donner 20,5 g du produit attendu sous forme de cristaux huileux. CCM : Acétate d'éthyle / hexane 1:1 : R_f = 0,55

Rendement = 71 %.

Étape b)

4-(4-Carboxythiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le 4-(4-éthoxycarbonylthiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (60 mmol ; 20,4 g) est dissous dans 225 mL d'un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (2/1) et d'hydroxyde de sodium 1 N (2 éq. ; 120 mmol ; 120 mL) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit. Le milieu réactionnel est lavé à l'éther, puis la phase aqueuse est acidifiée avec une solution saturée d'acide nitrique. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché pour donner 15,5 g de cristaux couleur crème.

CCM : CH₂Cl₂ / AcOEt / MeOH 1:1:1 R_f : 0,6.

Rendement : 83 %.

Étape c)

4-{4-[Éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Le 4-(4-carboxythiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (6,5 mmol ; 2,03 g) est dissous dans 40 mL de diméthylformamide anhydre et est placé sous atmosphère inerte, puis le chlorhydrate de 2-(éthylamino)-propiophénone (1 éq ; 6,5 mmol ; 1,39 g), le HBTU (1 éq. ; 6,5 mmol ; 2,47 g) et la N-éthyl-di-isopropylamine (3,5 éq. ; 22,75 mmol ; 3,97 mL) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans du dichlorométhane et est lavé par une solution saturée de carbonate de potassium (K₂CO₃), une solution d'acide citrique et de l'eau (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le produit brut est chromatographié sur silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle / hexane 1:1 (R_f = 0,55) pour donner 2,6 g de produit attendu sous forme d'huile.

Rendement : 85 %.

Étape d)

Chlorure de 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-
pipéridinium

Le 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-
5 pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (5,5 mmol ; 2,59 g) est dissous dans 13,75
mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane. Le milieu réactionnel
est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit, puis est évaporé à
sec pour donner 2,24 g d'un solide blanc.

Rendement = quantitatif.

10

Étape e)

2-[1-(6-Méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazol-4-
carbonyl-[N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)]amide

Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui
15 utilisé pour la préparation du 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)-
carbamoyl]thiazol-2-yl}pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

CCM : CH₂Cl₂ / AcOEt 1:1 R_f = 0,47

LC-MS : (ES+) 650,4 (M+H)

Rendement : 88%.

20

Exemple 2 :

1-(4-{4-(1-morpholin-4-yl)méthanoyl]thiazol-2-yl}pipéridin-1-yl)-1-(4'-
trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone

Étape a)

25 1-{[4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl}pipéridine-4-
carboxamide

L'acide 4'-(trifluorométhyl)-2-biphénylcarboxylic (20,5 g ; 77 mmol) est mis
en solution dans 340 mL de diméthylformamide et 200 mL de dichlorométhane. Le
milieu réactionnel est placé à 0°C et le chlorure d'oxalyle (1,8 éq. ; 138,6 mmol ;
30 12 mL) est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température
ambiante pour 3 heures puis est évaporé à sec. Le produit brut est repris dans

270 mL de dichlorométhane et est ajouté à une solution d'isonipécotamide (0,97 éq. ; 74,7 mmol ; 9,57 g) et de triéthylamine (2,7 eq. ; 207,9 mmol ; 29 mL) dans 270 mL de dichlorométhane placé à 0°C. On laisse revenir à température ambiante pour 12 heures, puis on additionne une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium aqueuse (1 pour 1) et on agite 30 minutes. La phase organique est lavée par une solution d'hydroxyde de sodium 1M puis par de l'eau est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit brut est dispersé dans le di-isopropyléther puis filtré et séché pour donner 23,09 g de produit de couplage.

Rendement : 79,6 %.

Étape b)

1-([4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl)pipéridine-4-carbothioamide

Le 1-([4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carboxyl)pipéridine-4-carboxamide 11,29 g (30 mmol) est mis en solution dans un mélange réactif de Lawesson (1 éq. ; 30 mmol ; 12,13 g) diméthyléther (100 mL) et chloroforme (40 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pour 2 heures 30 puis est évaporé à sec et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de carbonate de potassium puis par de l'eau, séchée sur carbonate de sodium et évaporée à sec. Le solide jaune est dispersé dans le di-isopropyléther puis filtré et séché pour donner 10,5 g de produit.

Rendement : 89 %.

Étape c)

2-{1-([4'-(Trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl)pipéridine-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylate d'éthyle

Le 1-([4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl)pipéridine-4-carbothioamide (10,5 g ; 26,75 mmol) est mis en solution dans 100 mL de diméthylformamide et est placé à 0°C. Le bromopyruvate à 90% (1 éq. ; 26,75 mmol ; 3,73 mL) est ajouté, on laisse à 0°C 30 minutes puis on laisse revenir à température ambiante pour 12 heures, puis on ajoute 10 mL de



triéthylamine. Le milieu réactionnel est évaporé puis le produit brut est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium aqueuse (3 fois), par de l'eau (1 fois) et encore du chlorure de sodium puis est séchée sur sulfate de sodium, et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane / méthanol ; 97:3) pour donner 10,33 g du produit attendu.

Rendement : 79 %.

Étape d)

10 Acide 2-{1-[4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carboxyl}pipéridine-4-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique

Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui utilisé pour la préparation du 4-(4-carboxythiazol-2-yl)pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

15 Rendement : quantitatif.

Étape e)

1-(4-{4-(1-morpholin-4-yl)méthanoyl}thiazol-2-yl)pipéridin-1-yl)-1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone

20 Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui utilisé pour la préparation du 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]-thiazol-2-yl}-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

Rendement : 87%.

25 À titre d'exemple complémentaire, le mode opératoire ci-dessous présente une voie de synthèse qui peut être utilisée pour la préparation d'une amine de formule H-a2' :

30 **Préparation de la 2-éthylamino-1-pyridin-2-ylpropane-1-one sous forme de sel d'acide avec l'acide bis-trifluoroacétique.**

Étape a)

2-(2-Nitrobenzènesulfonylamino)propionate de méthyle

Le chlorhydrate de l'ester méthylique de la DL-alanine (13,96 g ; 0,1 mol) est mis en solution dans 800 mL de dichlorométhane et est placé à 0°C. La triéthylamine (2,3 éq. ; 230 mmol ; 32 mL) est ajoutée au goutte à goutte, ainsi que le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyl (1 éq. ; 100 mmol ; 22,16 g) par petite portion, et on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante pour la nuit. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur sulfate de sodium filtré sur silice et évaporé à sec pour donner 25,3 g de solide correspondant au produit du titre.

Rendement : 88 %.

Étape b)

2-[Éthyl-(2-nitrobenzènesulfonyl)amino]propionate de méthyle

Le 2-(2-nitrobenzènesulfonylamino)propionate de méthyle (17 g ; 59 mmol) est mis en solution dans 600 mL de diméthylformamide puis le carbonate de césium (1,5 éq. ; 88 mmol ; 28,6 g) est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé 30 minutes sous agitation à température ambiante avant d'ajouter le bromure d'éthyle (4 éq. ; 236 mmol ; 17,6 mL) au goutte à goutte, on laisse une nuit sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est évaporé à sec repris par du dichlorométhane, filtré et évaporé à sec. Le produit brut est chromatographié sur silice (élution avec dichlorométhane), pour donner 17,1 g du produit attendu.

Rendement : 92 %.

Étape c)

2-Éthylaminopropionate de méthyle

Le 2-[éthyl-(2-nitrobenzènesulfonyl)amino]propionate de méthyle (8,07 g ; 25,5 mmol) est mis en solution dans 250 mL d'acétonitrile puis le thiophénol (1,12 éq. ; 28,7 mmol ; 2,93 mL) et K₂CO₃ 3,25 éq. (82,9 mmol ; 11,45 g) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit.

Le brut est évaporé à sec, puis repris dans l'éther. La phase organique est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1N, puis lavée à l'eau. Les phases aqueuses sont rassemblées, puis lavées à l'éther et basifiées par du carbonate de potassium. La phase aqueuse basique est extraite à l'éther 3 fois. Les 3 phases étherées sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec pour donner 1,04 g du produit attendu.

Rendement : 31 %.

10 Étape d)

2-(tert-butoxycarbonyléthylamino)propionate de méthyle

Le 2-éthylaminopropionate de méthyle (0,96 g ; 7,3 mmol) est mis en solution dans 10 mL de dichlorométhane, et la triéthylamine (1 éq. ; 7,3 mmol ; 1 mL), le Boc-O-Boc (1,1 éq. ; 8 mmol ; 1,75 g) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 12 heures à température ambiante, puis est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec pour donner 1,28 g du produit attendu.

Rendement : 76 %.

20 Étape e)

Acide 2-(tert-butoxycarbonyléthylamino)propionique

Le 2-(tert-butoxycarbonyléthylamino)propionate de méthyle (1,27 g ; 5,5 mmol) est mis en solution dans 5 mL de méthanol puis l'hydroxyde de potassium (1,2 éq. ; 6,6 mmol ; 0,37 g) en solution dans 1,6 mL d'eau est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures à température ambiante puis est évaporé à sec, repris par de l'eau et lavé à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par ajout d'acide chlorhydrique 1N et extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec pour donner 0,88 g de solide blanc.

Rendement : 74 %.

Étape e bis) : Voie alternative :

L'acide DL-2-bromopropionique 76,5 g (0,5 mol) est mis en solution dans 250 mL d'eau et l'éthylamine à 70% (4,7 éq. ; 2,3 mol ; 150 g) est ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour 12 heures, puis est évaporé à sec et repris par 400 mL d'eau contenant 40 g d'hydroxyde de sodium (1,0 mol). Le milieu réactionnel est à nouveau évaporé à sec.

Le produit brut est dissous dans 500 mL d'eau et 250 mL de dioxane. Le milieu réactionnel est placé à 0°C et le di-(*tert*-butyl)carbonate (1,1 éq. ; 0,55 mol ; 120 g) en solution dans 200 mL de dioxane est ajouté au goutte à goutte. Le pH est maintenu à pH 10 par ajout d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est laissé 24 heures sous agitation à température ambiante puis est filtré. Le filtrat est concentré puis repris par 700 mL d'eau, acidifié par de l'acide citrique, pH = 2-3. Le précipité est filtré et séché 108,6 g.

Rendement : 62 %.

Étape f)

Éthyl-[1-(méthoxyméthylcarbamoyl)éthyl]carbamate de diméthyle et d'éthyle

L'acide 2-(*tert*-butoxycarbonyléthylamino)propionique (40 mmol ; 873 mg) est mis en solution dans 5 mL de diméthylformamide et le chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 490 mg), HOBt (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 676 mg), la triéthylamine (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 0,7 mL), EDC (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 960 mg) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures sous agitation puis évaporé à sec. Le produit brut est extrait à l'éther, lavé successivement, 2 fois avec une solution aqueuse d'acide citrique à 4 %, 2 fois avec une solution aqueuse de d'hydrogénosulfite de sodium à 4 %, avec de l'eau, puis une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec, chromatographiée sur silice (éluant acétate d'éthyle / hexane 1:2 ; Rf = 0,45) pour donner 795 mg de produit incolore.

Rendement : 76 %.

Étape g)Éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyl)carbamate de *tert*-butyle

La 2-bromopyridine (7,0 mmol ; 667 μ L) est mis en solution dans 40 mL de tétrahydrofurane anhydre et est placé à -100°C, puis le n-butyllithium à 1,6 M dans l'hexane (1 éq. ; 7,0 mmol ; 4,375 mL) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 30 minutes et l'éthyl-[1-(méthoxyméthylcarbamoyl)éthyl]carbamate de diméthyle et d'éthyle (1 éq. ; 7,0 mmol ; 1,822 g) en solution dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajouté au goutte à goutte. On laisse le milieu réactionnel sous agitation à -100°C pour 1 heure 30 minutes. Le milieu réactionnel est alors retiré du bain glacé et 200 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium sont ajoutés, puis est extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec et chromatographiée sur silice (éluant acétate d'éthyle / heptane ; 1:2 ; R_f = 0,23) pour donner 1,04 g du produit attendu.

Rendement : 53 %.

Étape h)2-Éthylamino-1-pyridin-2-ylpropane-1-one - sel d'acide avec l'acide bis-trifluoroacétique

L'éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyl)carbamate de *tert*-butyle (1,03 g ; 3,7 mmol) est dissous dans 30 mL d'un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique 1:1. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 1 heure à température ambiante puis est évaporé à sec pour donner 1,5 g du sel attendu.

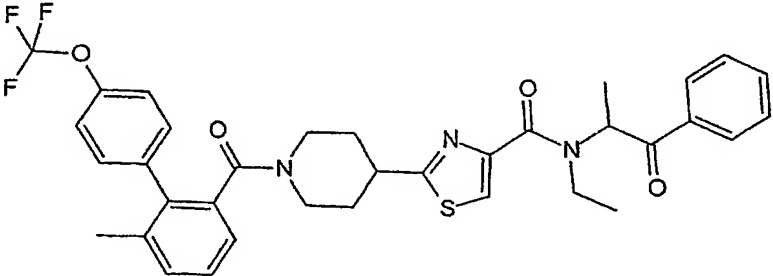
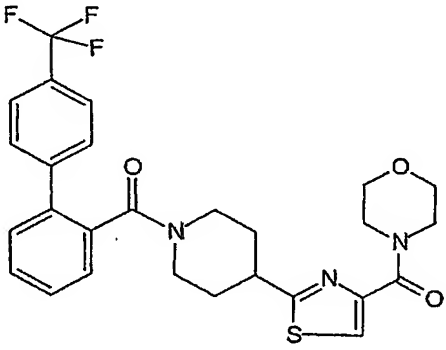
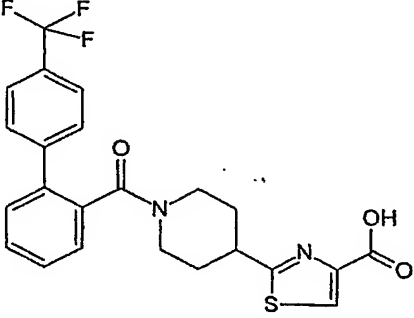
Rendement : quantitatif.

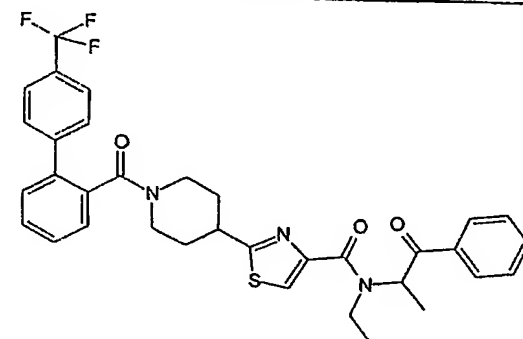
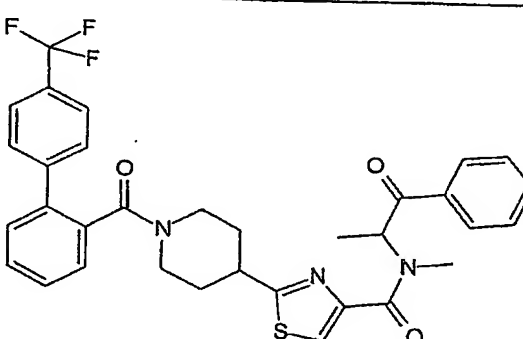
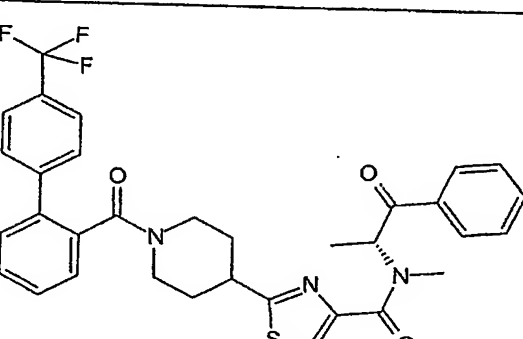
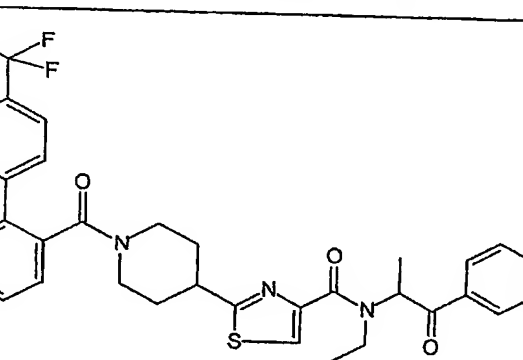
Les composés de formule générale (I) présentés dans le tableau ci-dessous ont été préparés selon des modes opératoires analogues à ceux décrits précédemment.

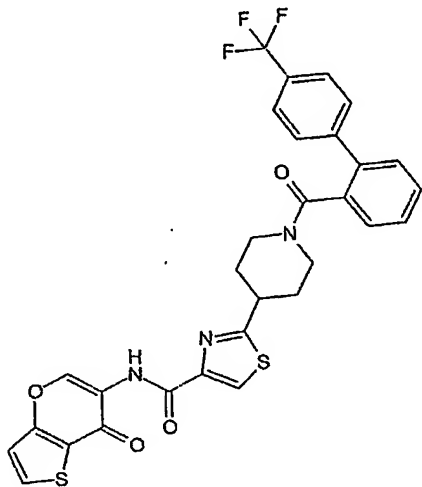
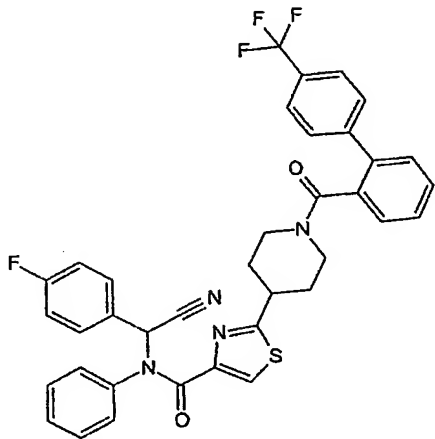
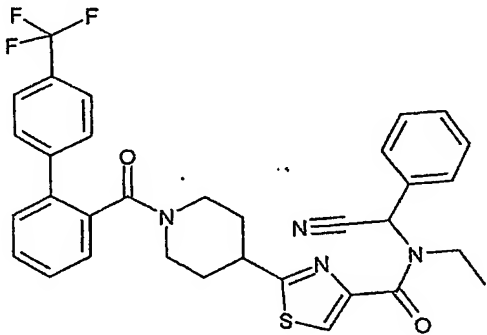
D'autres exemples de composés compris dans le champ de la présente invention sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Tous ces composés sont obtenus selon des modes opératoires similaires à ceux exposés ci-dessus.

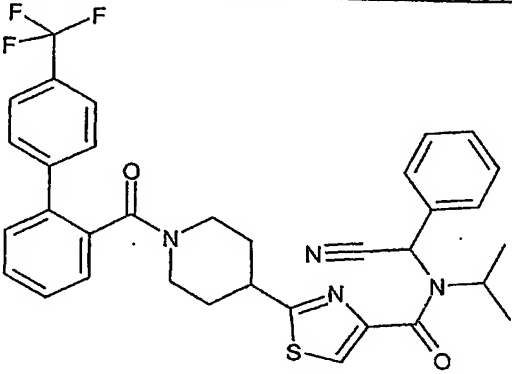
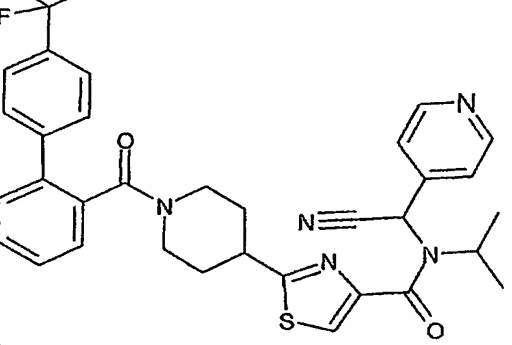
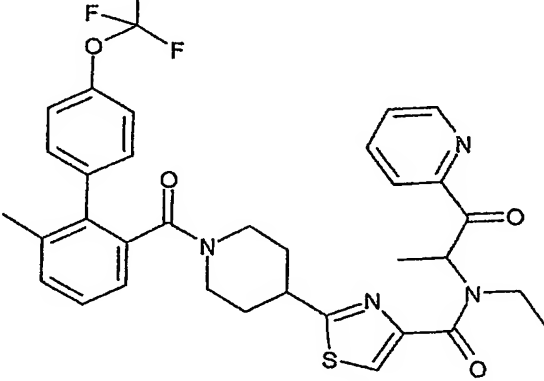
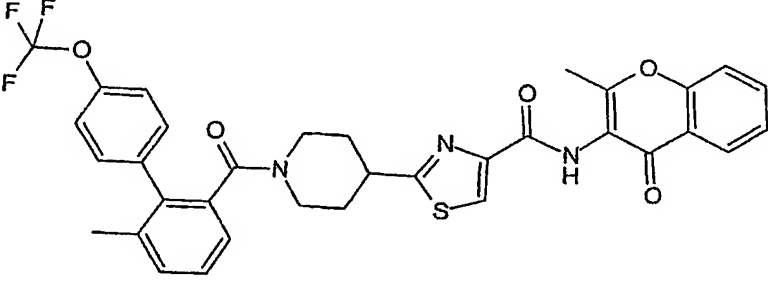
5

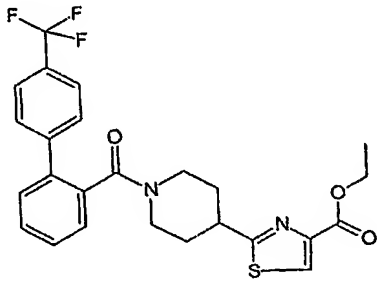
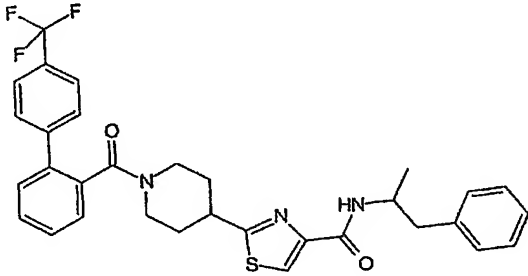
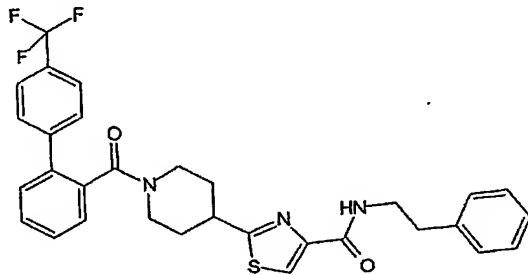
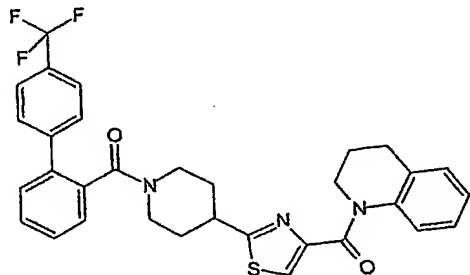
-- TABLEAU 1 --

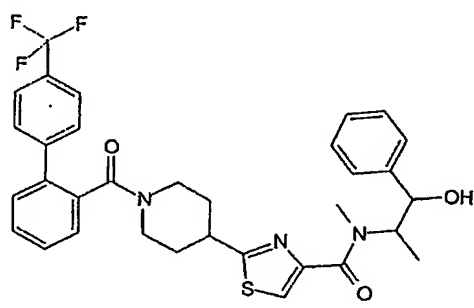
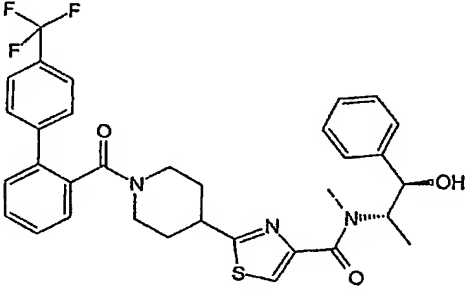
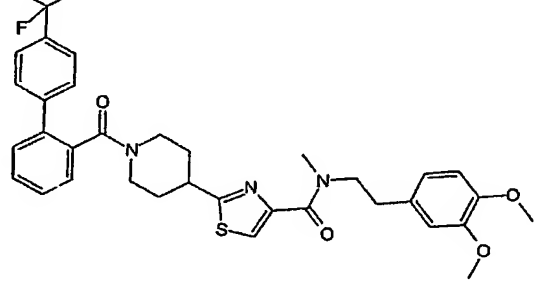
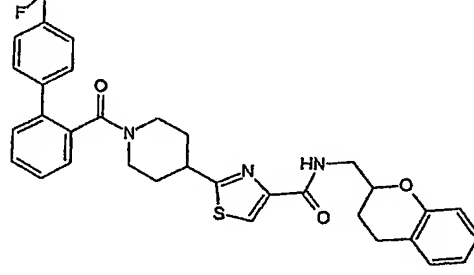
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 1 |  | (CDCl ₃) : 0,67-3,82 (19H, m) ; 4,25-4,53 (1H, m) ; 5,87-6,44 (1H, m) ; 6,95-8,17 (13H, m). |
| 2 |  | (CDCl ₃) : 1,29-5,94 (16H, m) ; 4,49-4,84 (1H, m) ; 7,19-7,86 (9H, m). |
| 2d |  | (DMSO-d ₆) : 1,43-3,29 (8H, m) ; 4,33-4,68 (1H, m) ; 7,31-7,90 (8H, m) ; 8,18-8,40 (1H, m) ; 12,89 (1H, s large). |

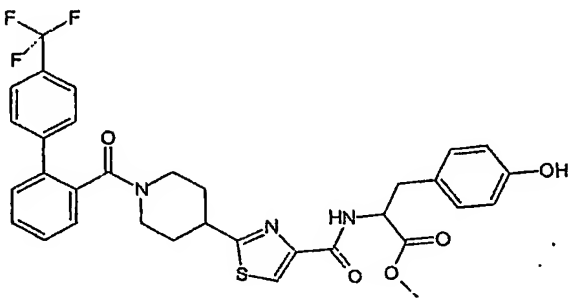
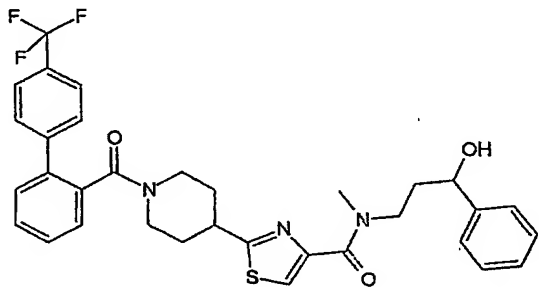
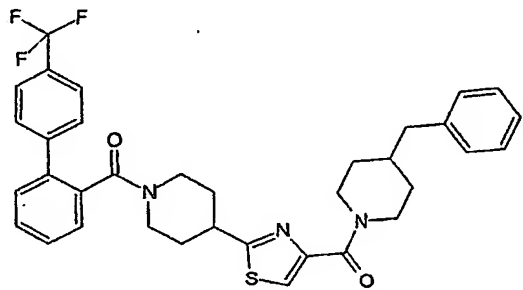
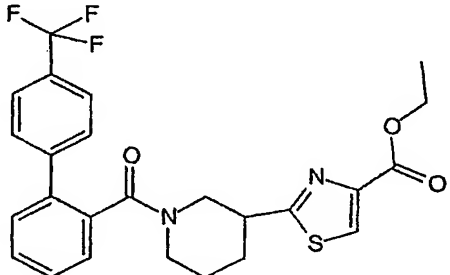
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 3 |  | <p>(CDCl₃) : 0,79-,129 (3H, m) ; 1,39-1,55 (3H, m) ; 1,79-3,07 (7H, m) ; 3,11-3,82 (4H, m) ; 4,38-4,77 (1H, m) ; 7,30-8,15 (14H, m).</p> |
| 4 |  | <p>(CDCl₃) : 1,40-1,55 (3H, d, J = 6,4 Hz) ; 1,67-3,68 (12H, m) ; 4,47-4,79 (1H, m) ; 7,28-8,10 (14H, m).</p> |
| 5 |  | <p>(CDCl₃) 1,33-1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz) ; 1,76-3,10 (11H, m) ; 3,11-3,40 (1H, m) ; 4,41-4,83 (1H, m) ; 7,29-8,10 (14H, m).</p> |
| 6 |  | <p>(CDCl₃) : 0,53-3,84 (16H, m) ; 4,48-4,82 (1H, m) ; 5,41-5,74 (1H, m) ; 7,31-9,28 (13H, m).</p> |

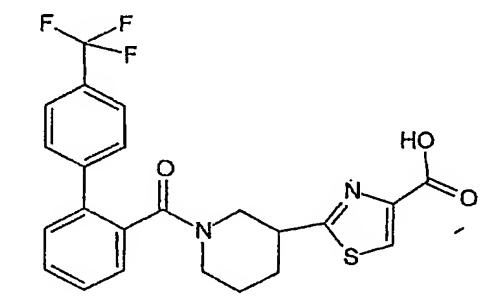
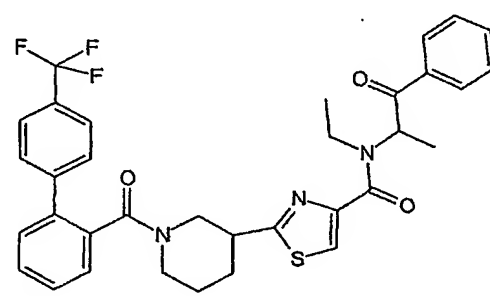
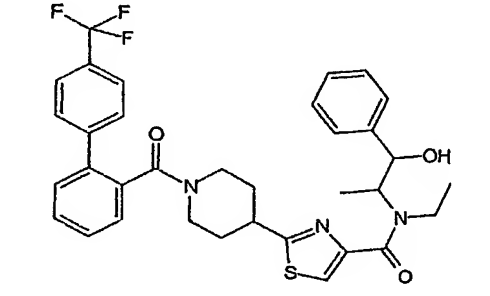
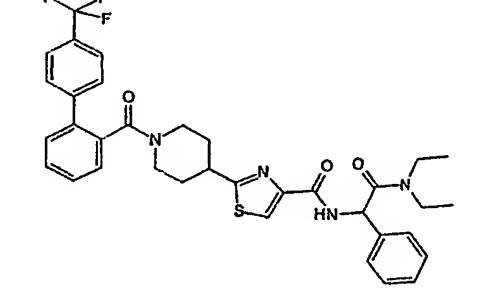
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------------------------------|
| 7 |  | <p>LC-MS : (ES+) 704,5 (M+H)</p> |
| 8 |  | <p>LC-MS : (ES+) 669,3 (M+H)</p> |
| 9 |  | |

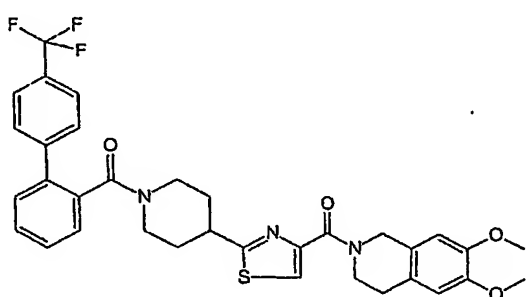
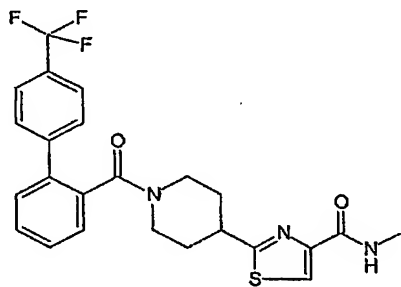
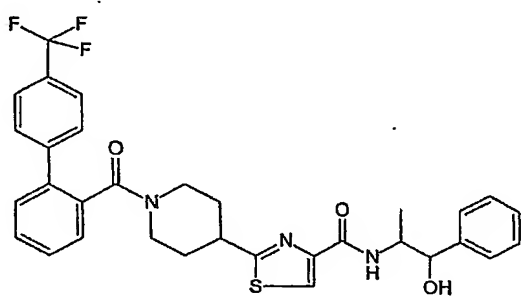
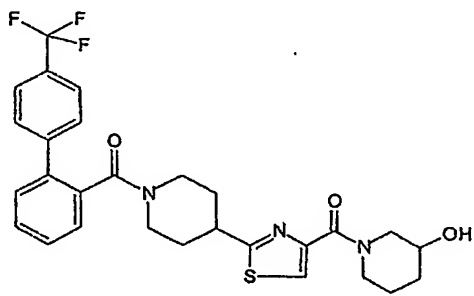
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|--|--|
| 10 |  | |
| 11 |  | |
| 12 |  | LC-MS : (ES+) 651,6 (M+H) |
| 13 |  | (CDCl ₃) : 0,75-3,21 (14H, m) ; 3,37-3,65 (1H, m) ; 4,39-4,64 (1H, m) ; 7,10-7,81 (9H, m) ; 7,93- 8,35 (2H, m) ; 8,80-9,09 (1H, m). |

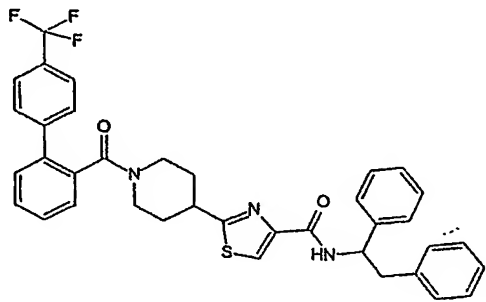
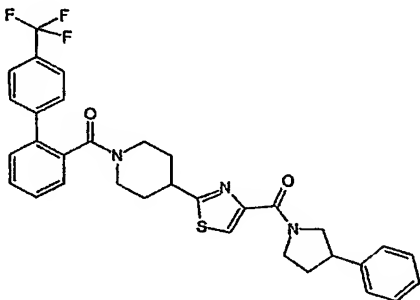
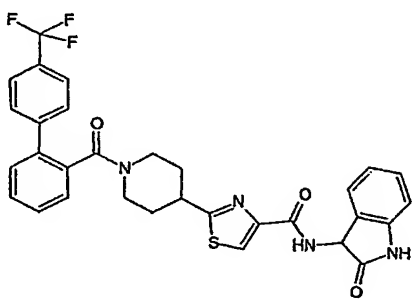
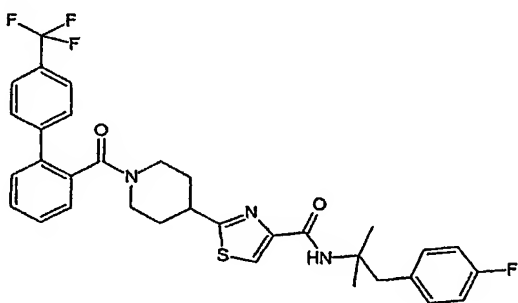
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 14 |  | <p>(DMSO-d₆) : 1,27 (3H, t, J = 6,8 Hz) ; 1,41-2,12 (4H, m) ; 2,52-3,27 (4H, m) ; 4,26 (4H, q, J = 6,8 Hz) ; 4,36-4,66 (1H, m) ; 7,30-7,88 (8H, m) ; 8,39 (1H, s).</p> |
| 15 |  | <p>(CDCl₃) : 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz) ; 1,36-1,94 (4H, m) ; 2,31-3,13 (5H, m) ; 3,15-3,48 (1H, m) ; 4,28-4,49 (1H, m) ; 4,53-4,87 (1H, m) ; 6,99-7,76 (14H, m) ; 7,92 (1H, s).</p> |
| 16 |  | <p>(CDCl₃) : 1,47-1,94 (2H, m) ; 2,30-3,07 (6H, m) ; 3,21-3,80 (4H, m) ; 4,50-4,83 (1H, m) ; 7,07-7,36 (7H, m) ; 7,36-7,76 (7H, m) ; 7,87-7,98 (1H, m).</p> |
| 17 |  | <p>(CDCl₃) : 1,46-1,96 (2H, m) ; 2,32-3,18 (4H, m) ; 3,22-3,98 (8H, m) ; 4,49-4,84 (1H, m) ; 6,40-7,03 (5H, m) ; 7,31-7,83 (8H, m).</p> |

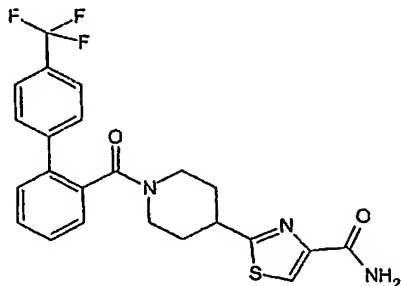
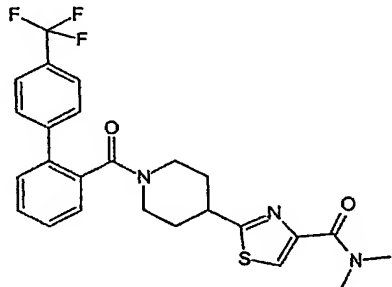
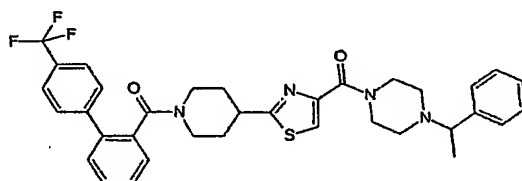
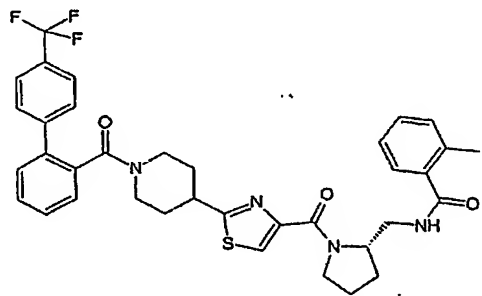
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 18 |  | <p>(CDCl₃) : 1,41 (3H, s) ; 2,03 (3H, s) ; 2,14-3,14 (7H, m) ; 3,15-3,46 (1H, m) 4,26-4,88 (3H, m) ; 7,03-7,91 (14H, m)</p> |
| 19 |  | <p>(CDCl₃) ; 0,75-1,00 (3H, m) ; 1,33-3,22 (10H, m) ; 3,23-3,51 (1H, m) ; 4,16- 4,43 (1H, m) ; 4,43-4,96 (2H, m) ; 7,08-8,16 (14H, m).</p> |
| 20 |  | <p>(CDCl₃) : 1,50-3,18 (12H, m) ; 3,18-3,45 (1H, m) ; 3,50-3,97 (8H, m) ; 4,47-4,84 (1H, m) ; 6,39- 7,06 (3H, m) ; 7,31-7,85 (9H, m).</p> |
| 21 |  | <p>(CDCl₃) ; 1,47-1,97 (4H, m) ; 2,31-3,11 (6H, m) ; 3,23-3,92 (3H, m) ; 4,01- 4,27 (2H, m) ; 4,54-4,86 (1H, m) ; 6,69-7,18 (5H, m) ; 7,32-7,76 (8H, m) ; 7,89-8,02 (1H, m).</p> |

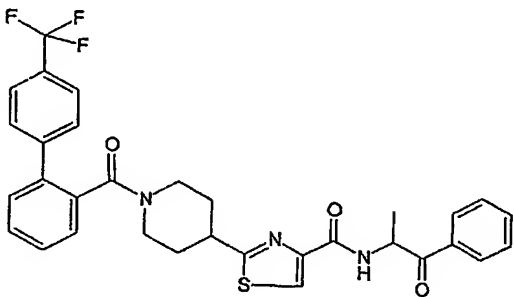
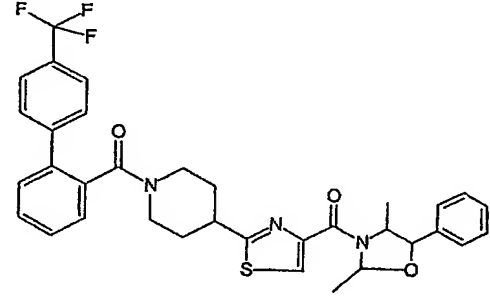
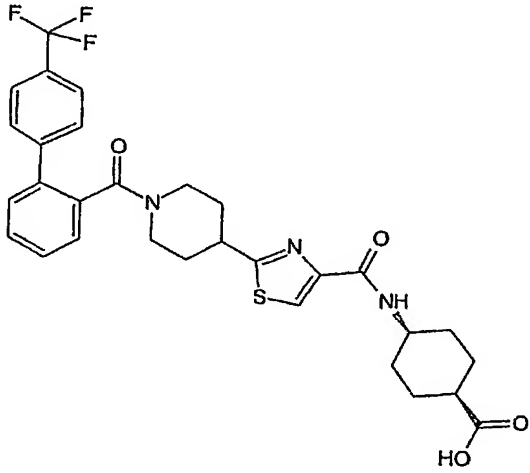
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--|
| 22 |  | <p>(CDCl₃) : 1,44-2,01 (4H, m) ; 2,30-3,44 (6H, m) ; 3,59-3,86 (3H, m) ; 4,39-4,84 (1H, m) ; 4,84-5,00 (1H, m) ; 6,64-6,88 (2H, m) ; 6,90-7,06 (2H, m) ; 7,22-7,75 (9H, m) ; 7,81-8,00 (1H, m).</p> |
| 23 |  | <p>(CDCl₃) : 1,47-1,98 (4H, m) ; 2,29-2,96 (2H, m) ; 3,06 (3H, s) ; 3,14-3,46 (4H, m) ; 3,98-4,32 (2H, m) ; 4,51-4,98 (3H, m) ; 7,16-7,89 (14H, m).</p> |
| 24 |  | <p>(CDCl₃) : 1,46-1,98 (7H, m) ; 2,32-2,45 (10H, m) ; 4,01-4,85 (3H, m) ; 7,01-7,34 (7H, m) ; 7,35-7,75 (7H, m).</p> |
| 25 |  | <p>(DMSO-d₆) : 1,08-1,47 (3H, m) ; 1,60-3,54 (8H, m) ; 3,91-4,78 (3H, m) ; 7,27-7,96 (8H, m) ; 8,14-8,42 (1H, m).</p> |

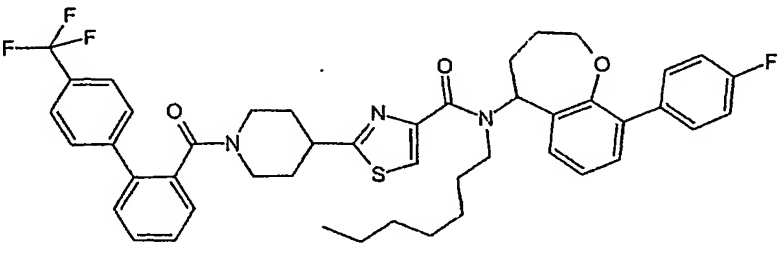
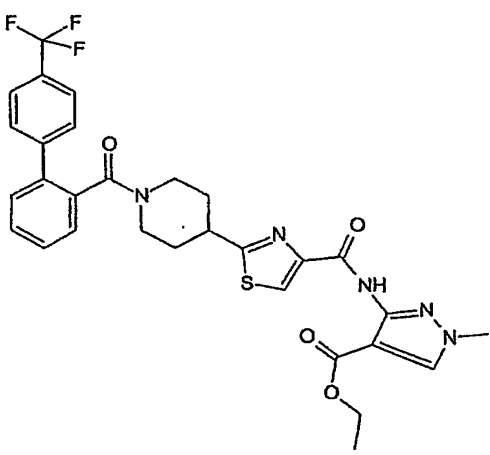
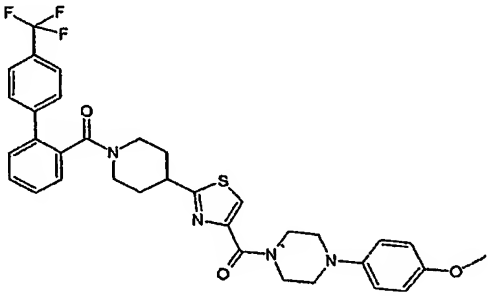
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 26 |  | <p>(DMSO-d6) : 1,14-2,32 (4H, m) ; 2,54-3,22 (4H, m) ; 4,19-4,70 (1H, m) ; 7,79-7,94 (8H, m) ; 8,23-8,42 (1H, m) ; 12,67 (1H, s large).</p> |
| 27 |  | <p>(DMSO-d6) : 0,74-1,55 (6H, m) ; 2,13-3,75 (10H, m) ; 4,20-4,64 (1H, m) ; 5,28-5,56 (1H, m) ; 7,13-8,17 (14H, m).</p> |
| 28 |  | <p>(CDCl3) : 0,69-1,43 (6H, m) ; 1,57-3,71 (10H, m) ; 4,13-4,98 (3H, m) ; 5,54-6,04 (1H, m large) ; 7,02-7,92 (14H, m).</p> |
| 29 |  | <p>(DMSO-d6) : 0,62-3,56 (18H, m) ; 4,33-4,68 (1H, m) ; 5,80-5,92 (1H, m) ; (15H, m).</p> |

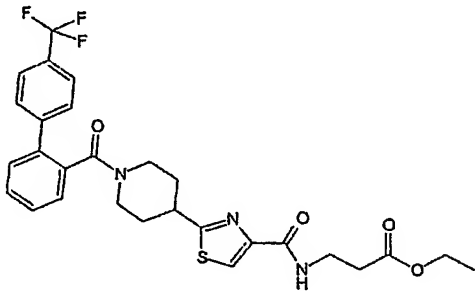
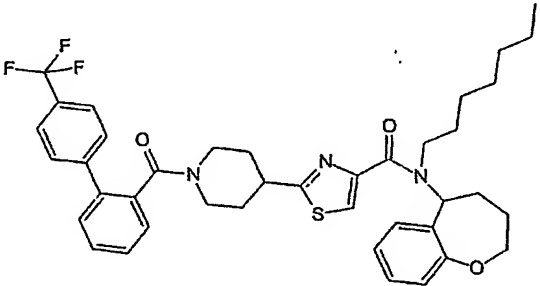
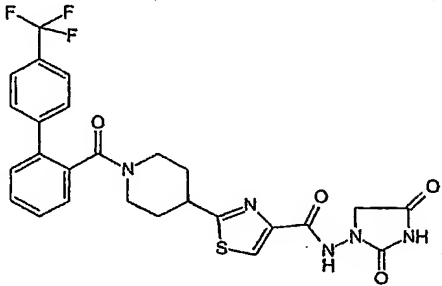
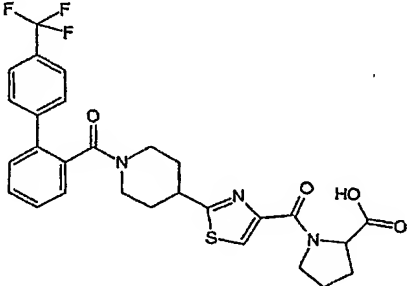
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 30 |  | <p>(CDCl₃) : 1,40-2,91 (8H, m) ; 2,96-3,17 (1H, m) ; 3,18-3,47 (1H, m) ; 3,67-4,07 (8H, m) ; 4,50-4,95 (3H, m) ; 6,62 (1H, s) ; 7,14-8,09 (10H, m).</p> |
| 31 |  | <p>(CDCl₃) : 1,02-2,15 (3H, m) ; 2,27-3,07 (7H, m) ; 3,14-3,50 (1H, m) ; 4,48-4,91 (1H, m) ; 6,95-7,82 (9H, m) ; 7,82-8,08 (1H, m).</p> |
| 32 |  | <p>(CDCl₃) : 0,71-0,96 (3H, m) ; 1,43-2,87 (6H, m) ; 2,96-3,24 (2H, m) ; 4,09-4,31 (1H, m) ; 4,32-4,64 (1H, m) ; 4,66-4,82 (1H, m) ; 6,94-7,50 (15H, m) ; 7,68-7,81 (1H, m).</p> |
| 33 |  | <p>(CDCl₃) : 1,73-3,15 (9H, m) ; 3,19-3,79 (4H, m) ; 3,79-4,04 (2H, m) ; 4,28-4,89 (3H, m) ; 7,33-7,87 (10H, m).</p> |

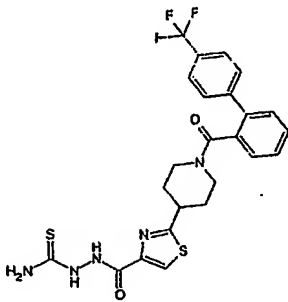
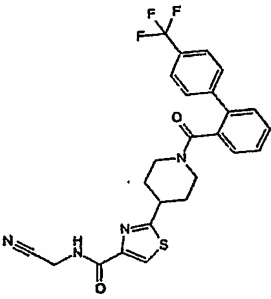
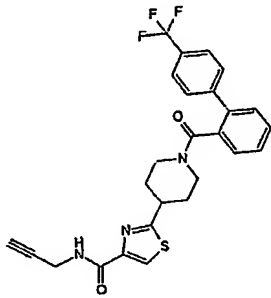
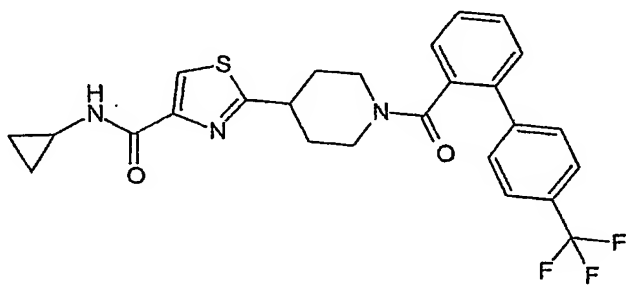
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|---|
| 34 |  | <p>(CDCl₃) : 1,24-2,88 (7H, m) ; 2,90-3,29 (3H, m) ; 4,36-4,72 (1H, m) ; 5,06-5,35 (1H, m) ; 6,69-7,86 (20H, m).</p> |
| 35 |  | <p>(CDCl₃) : 1,89-3,14 (8H, m) ; 3,15-4,43 (7H, m) ; 4,46-4,85 (1H, m) ; 6,97-7,77 (13H, m) ; 7,78-8,02 (1H, m).</p> |
| 36 |  | <p>(CDCl₃) : 1,42-3,19 (7H, m) ; 3,193,56 (2H, m) ; 4,46-4,91 (1H, m) ; 6,68-8,25 (15H, m).</p> |
| 37 |  | <p>(CDCl₃) : 1,21 (6H, s) ; 1,30-2,83 (7H, m) ; 2,86-3,00 (2H, m) ; 3,02-3,23 (1H, m) ; 4,32-4,70 (1H, m) ; 6,56-7,64 (13H, m) ; 7,73 (1H, s).</p> |

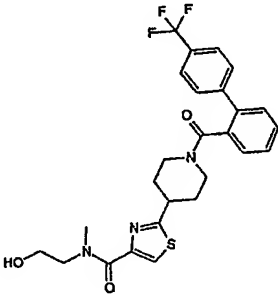
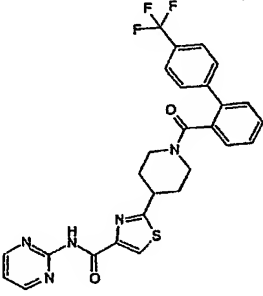
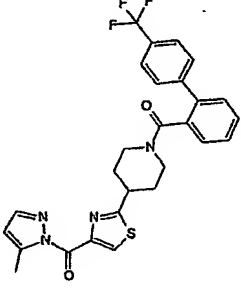
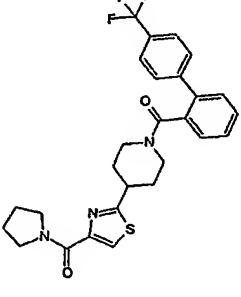
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--|
| 38 |  | <p>(CDCl₃) : 1,41-3,13 (7H, m) ; 3,16-3,48 (1H, m) ; 4,50-4,88 (1H, m) ; 5,62 (1H, s large) ; 6,99 (1H, s large) ; 7,33-7,77 (8H, m) ; 7,86-8,12 (1H, m).</p> |
| 39 |  | <p>(CDCl₃) : 1,64-2,94 (6H, m) ; 2,94-3,24 (7H, m) ; 3,24-3,43 (1H, m) ; 4,48-4,85 (1H, m) ; 7,31-7,85 (9H, m).</p> |
| 40 |  | <p>(CDCl₃) : 1,27-1,44 (3H, m) ; 1,66-3,11 (11H, m) ; 3,18-3,53 (2H, m) ; 3,53-3,97 (4H, m) ; 4,50-4,84 (1H, m) ; 7,14-7,86 (14H, m).</p> |
| 41 |  | <p>(CDCl₃) : 1,33-3,62 (17H, m) ; 3,69-4,07 (2H, m) ; 4,42-4,89 (2H, m) ; 6,92-7,21 (2H, m) ; 7,33-8,10 (12H, m).</p> |

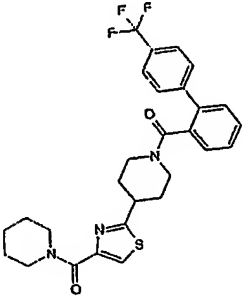
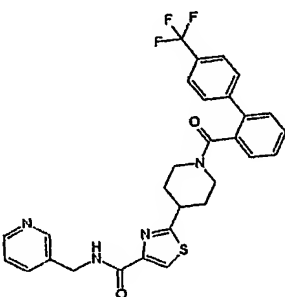
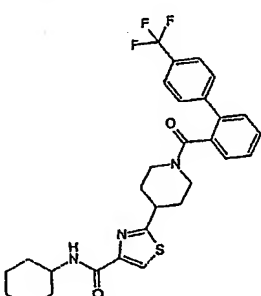
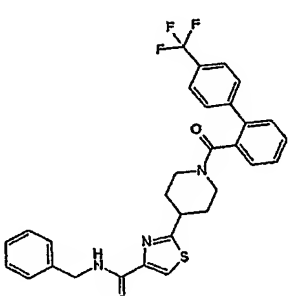
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--|
| 42 |  | (CDCl ₃) : 1,45-2,26 (7H, m) ; 2,26-3,52 (5H, m) ; 4,55-4,96 (1H, m) ; 7,33-7,80 (13H, m) ; 7,88-8,22 (2H, m). |
| 43 |  | (CDCl ₃) : 0,58-3,37 (14H, m) ; 4,195,71 (4H, m) ; 6,92-8,14 (14H, m). |
| 44 |  | |

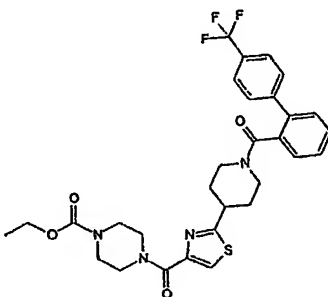
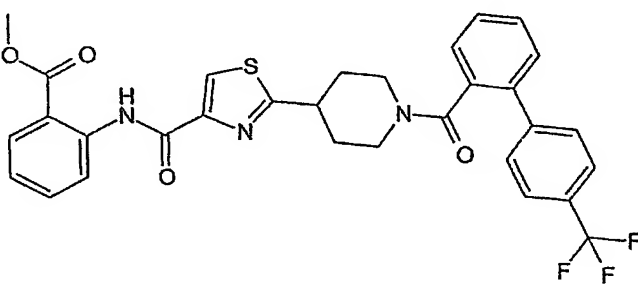
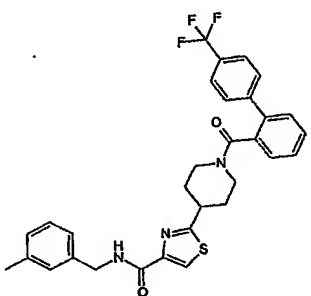
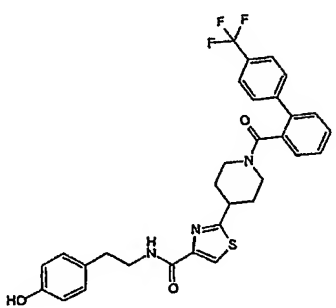
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 45 |  | |
| 46 |  | |
| 47 |  | |

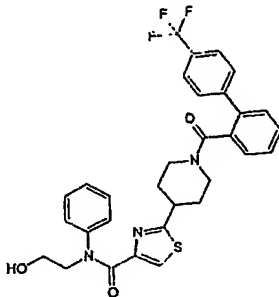
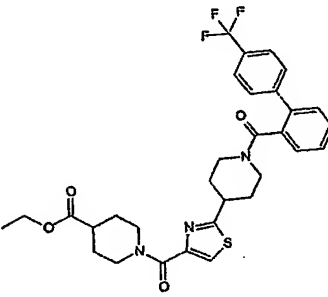
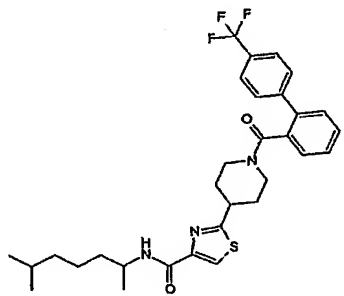
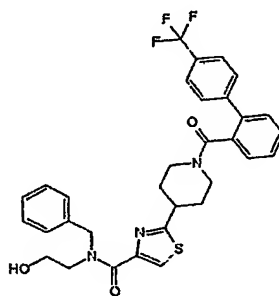
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 48 |  | |
| 49 |  | |
| 50 |  | |
| 51 |  | |

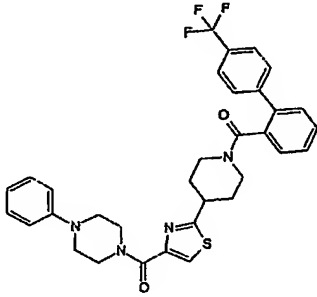
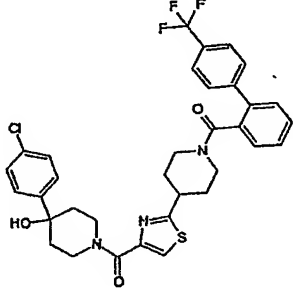
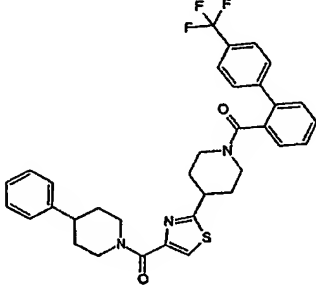
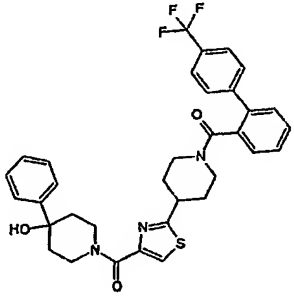
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 52 |  | |
| 53 |  | |
| 54 |  | |
| 55 |  | |

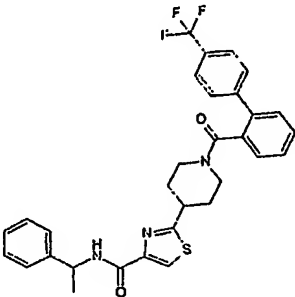
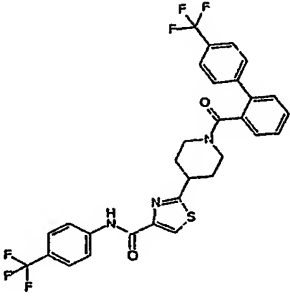
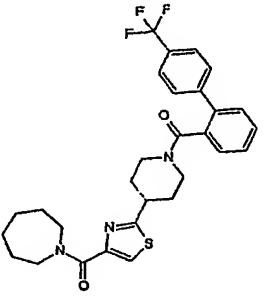
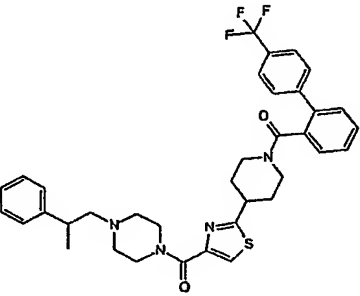
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|--|--------------|
| 56 |  <chem>CC(=O)NCCOC1=NC=C(S1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> | |
| 57 |  <chem>C1=NC=NC2=C(N1)C(=O)N2C1=NC=C(S1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> | |
| 58 |  <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N2C1=NC=C(S1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> | |
| 59 |  <chem>C1CCN1C(=O)C1=NC=C(S1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 60 |  | |
| 61 |  | |
| 62 |  | |
| 63 |  | |

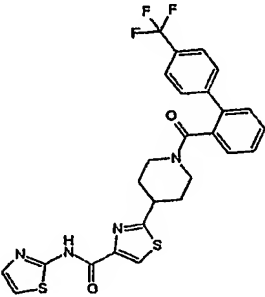
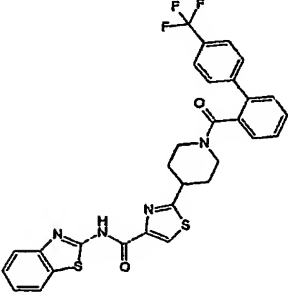
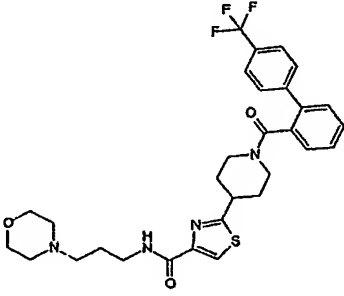
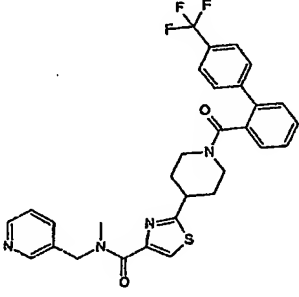
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 64 |  | |
| 65 |  | |
| 66 |  | |
| 67 |  | |

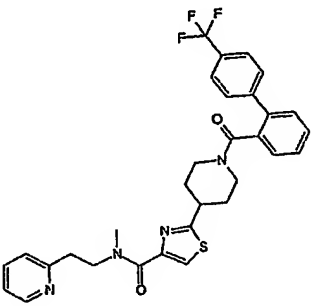
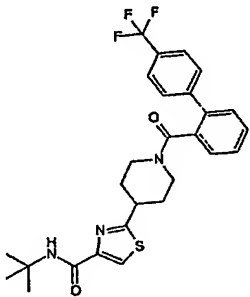
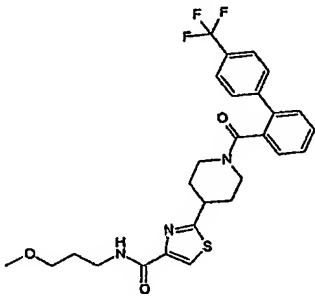
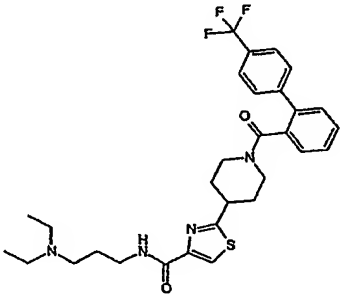
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 68 |  | |
| 69 |  | |
| 70 |  | |
| 71 |  | |

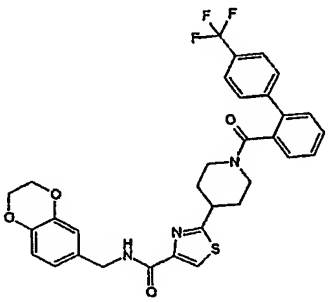
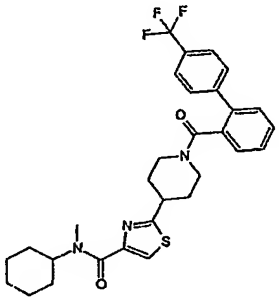
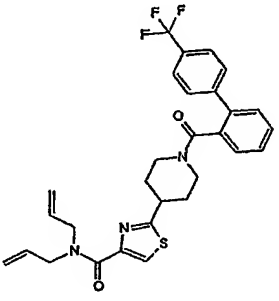
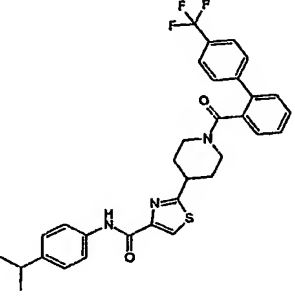
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 72 |  | |
| 73 |  | |
| 74 |  | |
| 75 |  | |

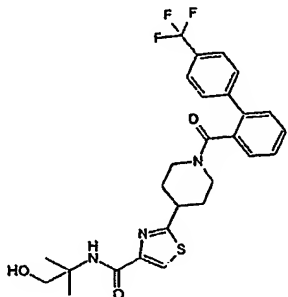
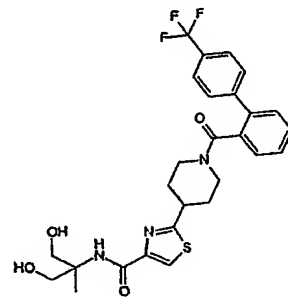
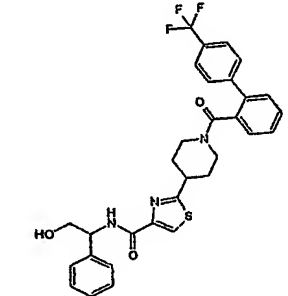
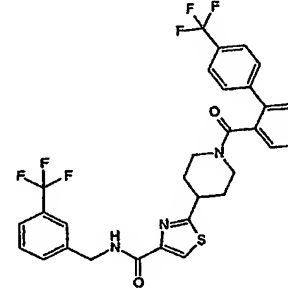
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 76 |  | |
| 77 |  | |
| 78 |  | |
| 79 |  | |

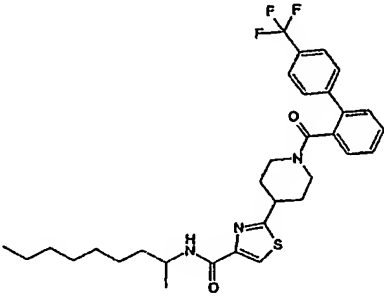
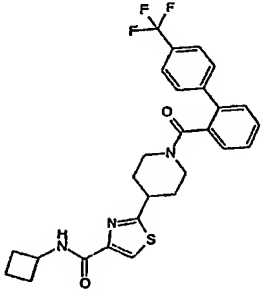
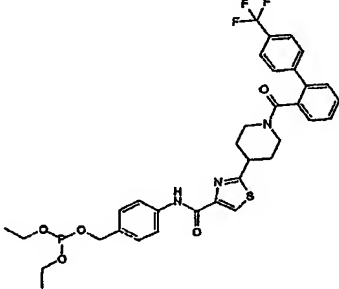
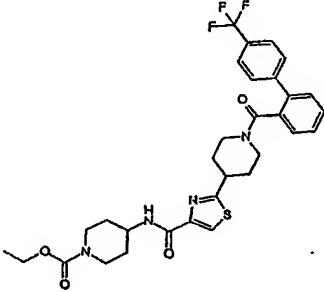


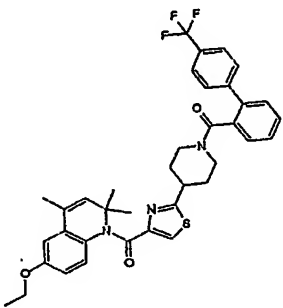
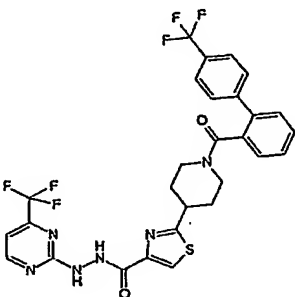
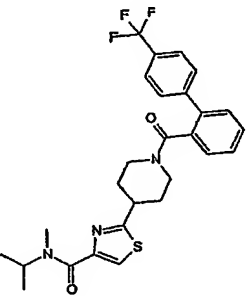
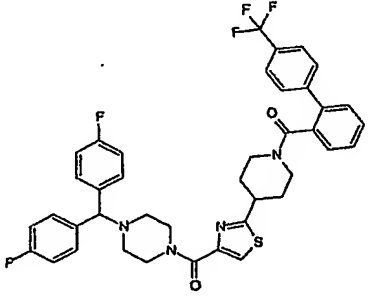
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 80 |  | |
| 81 |  | |
| 82 |  | |
| 83 |  | |

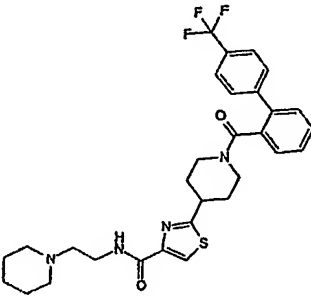
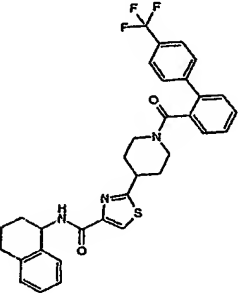
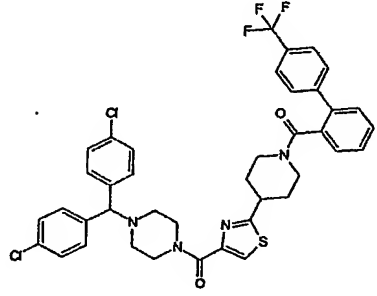
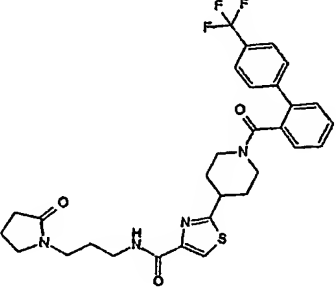
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 84 |  | |
| 85 |  | |
| 86 |  | |
| 87 |  | |

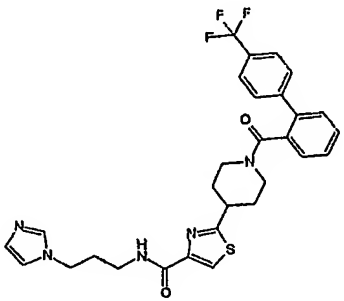
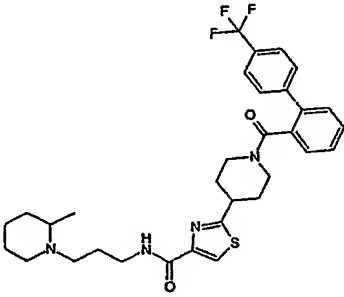
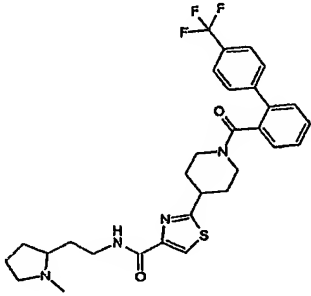
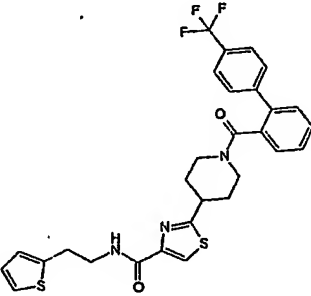
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 88 |  | |
| 89 |  | |
| 90 |  | |
| 91 |  | |

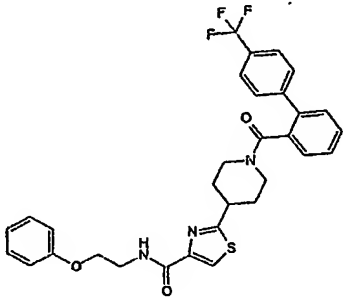
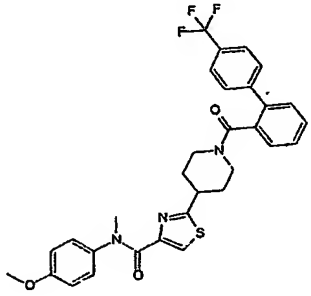
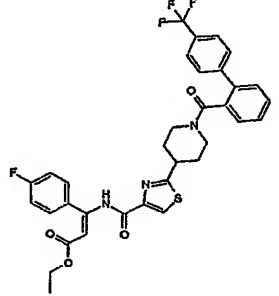
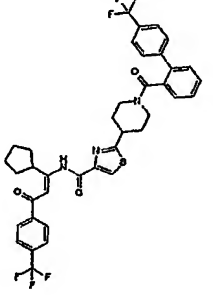
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 92 |  | |
| 93 |  | |
| 94 |  | |
| 95 |  | |

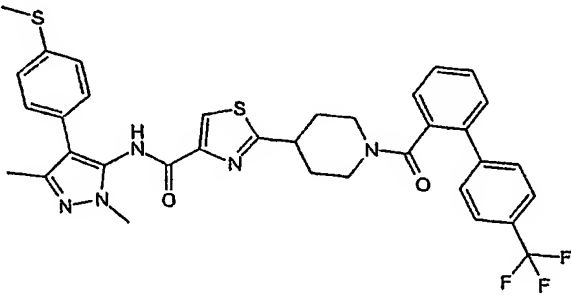
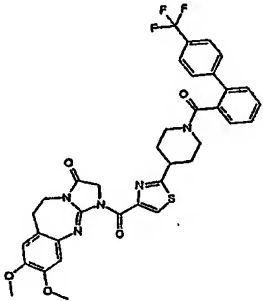
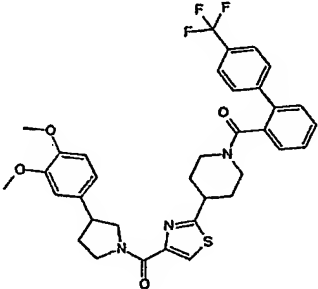
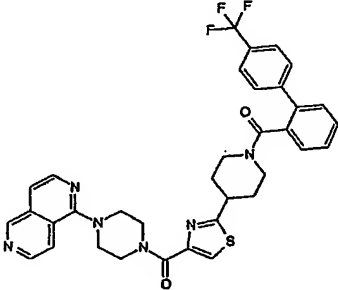
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|----|---|--------------|
| 96 |  | |
| 97 |  | |
| 98 |  | |
| 99 |  | |

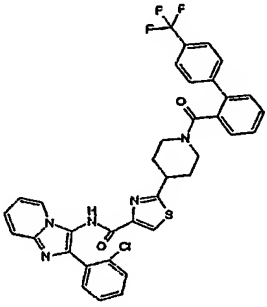
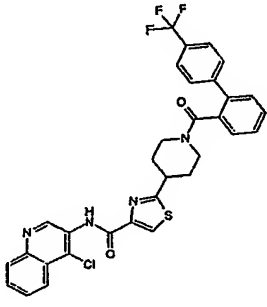
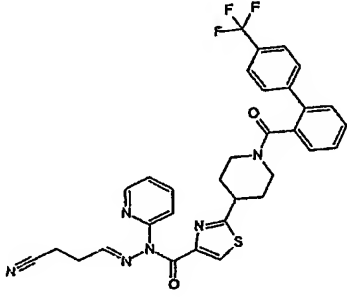
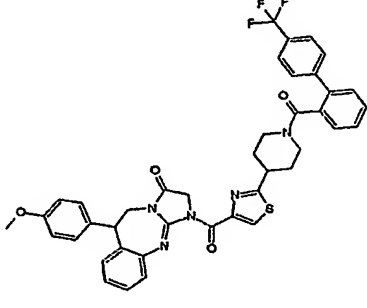
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 100 |  | |
| 101 |  | |
| 102 |  | |
| 103 |  | |

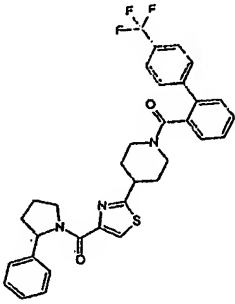
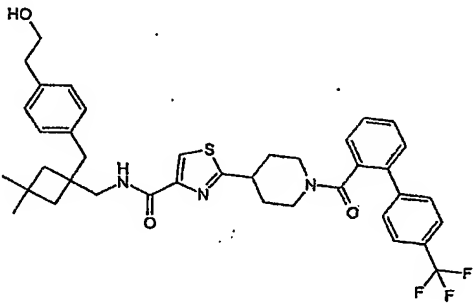
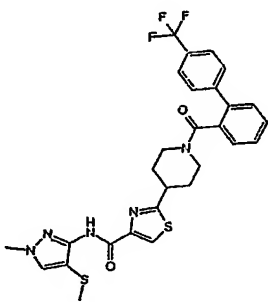
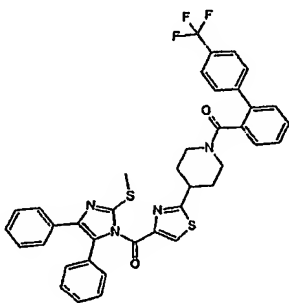
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 104 |  <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=NC(C2)C3CCNCC3C(=O)N4C(=O)c5ccc(cc5)C(F)(F)F)C4</chem> | |
| 105 |  <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=NC(C2)C3CCNCC3C(=O)N4c5ccc6ccccc6c54)C4</chem> | |
| 106 |  <chem>Clc1ccc(cc1)N2CCN(C2C(=O)N3C=NC(C3)C4CCNCC4C(=O)N5C(=O)c6ccc(cc6)C(F)(F)F)C5</chem> | |
| 107 |  <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=NC(C2)C3CCNCC3C(=O)N4C(=O)C5CCNCC5)C4</chem> | |

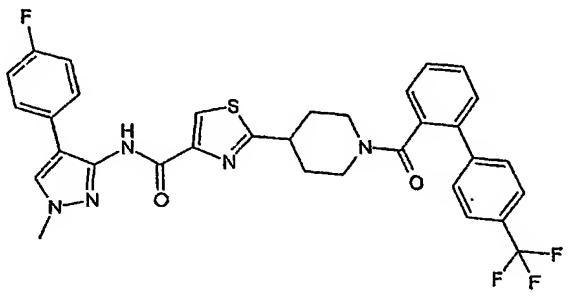
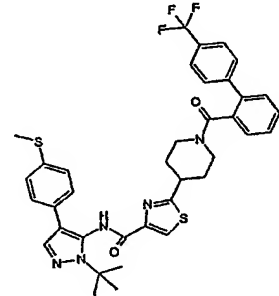
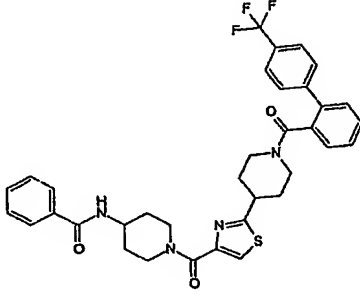
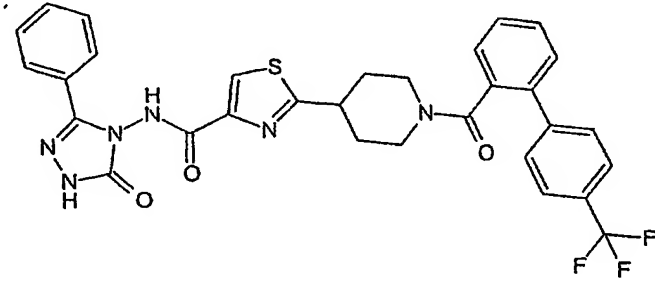
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 108 |  | |
| 109 |  | |
| 110 |  | |
| 111 |  | |

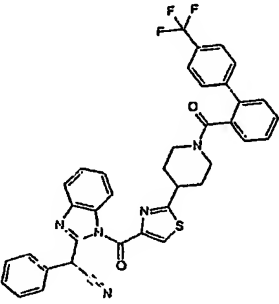
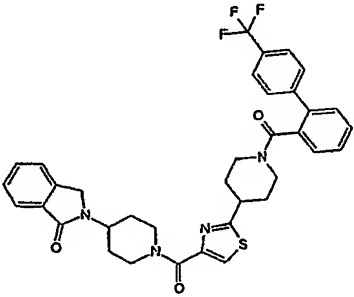
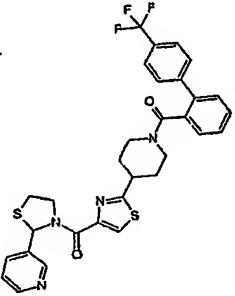
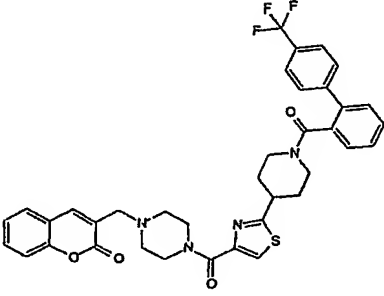
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 112 |  | |
| 113 |  | |
| 114 |  | |
| 115 |  | |

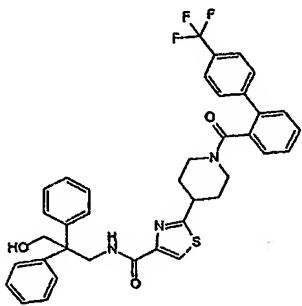
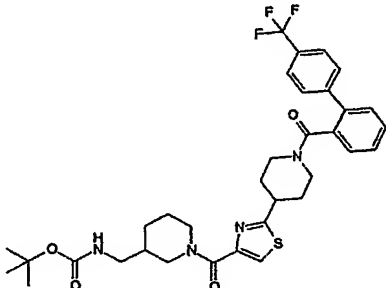
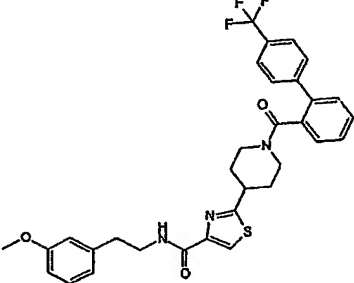
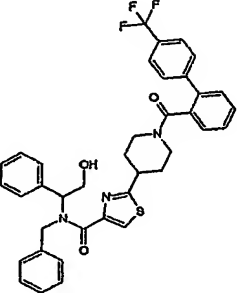
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 116 |  | |
| 117 |  | |
| 118 |  | |
| 119 |  | |

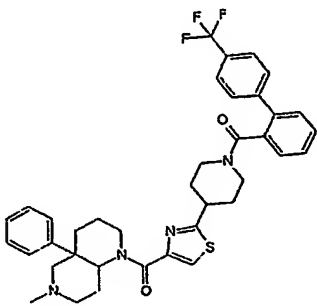
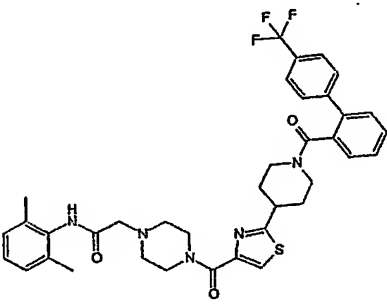
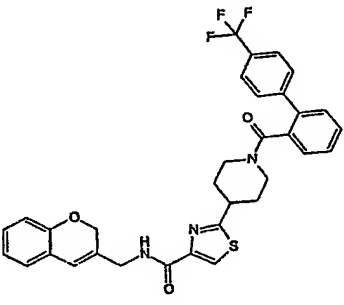
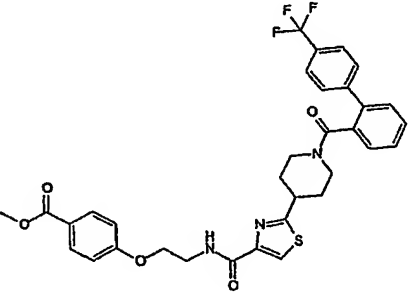
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 120 |  | |
| 121 |  | |
| 122 |  | |
| 123 |  | |

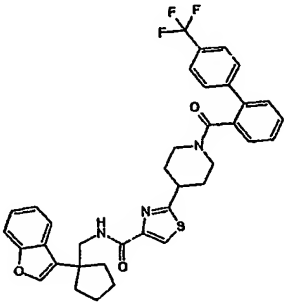
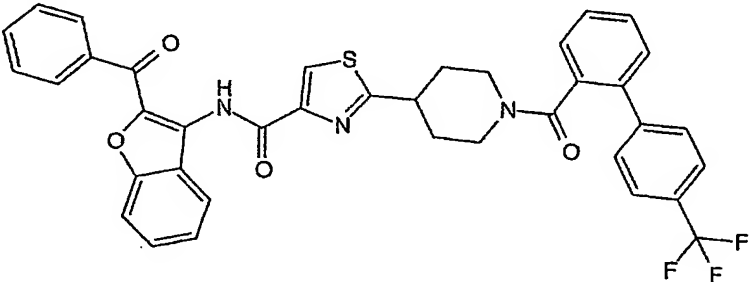
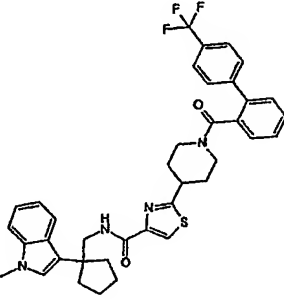
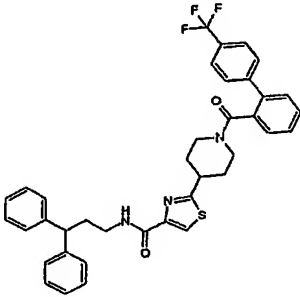
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 124 |  | |
| 125 |  | |
| 126 |  | |
| 127 |  | |

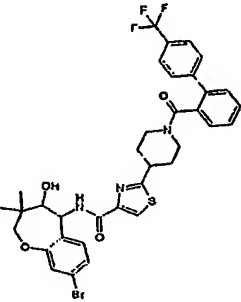
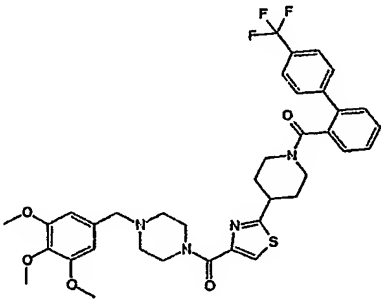
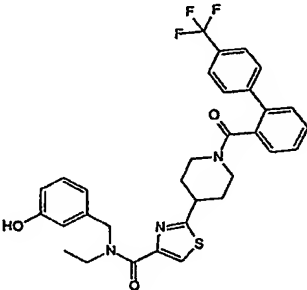
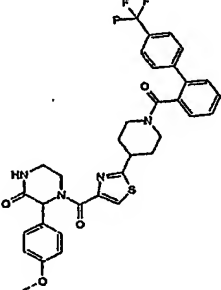
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 128 |  | |
| 129 |  | |
| 130 |  | |
| 131 |  | |

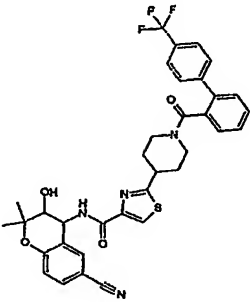
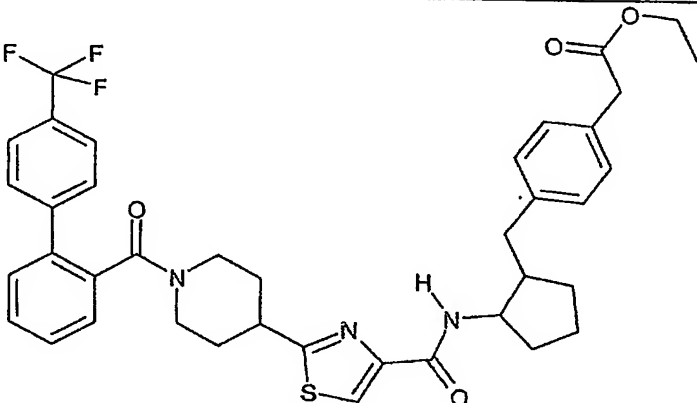
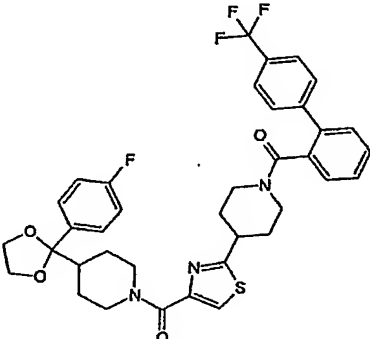
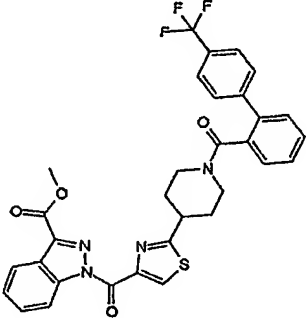
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 132 |  | |
| 133 |  | |
| 134 |  | |
| 135 |  | |

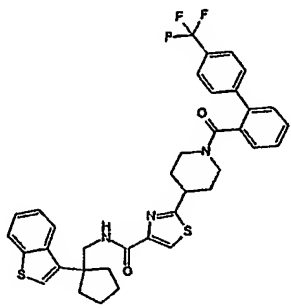
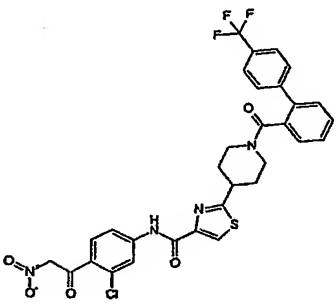
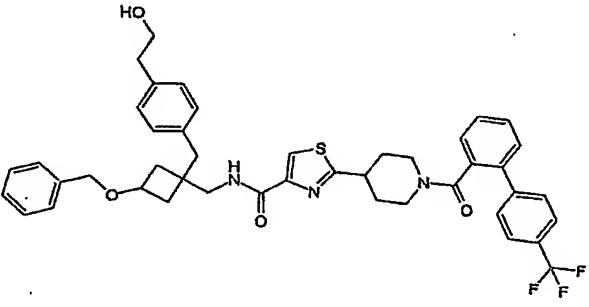
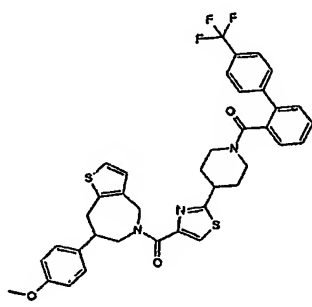
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 136 |  | |
| 137 |  | |
| 138 |  | |
| 139 |  | |

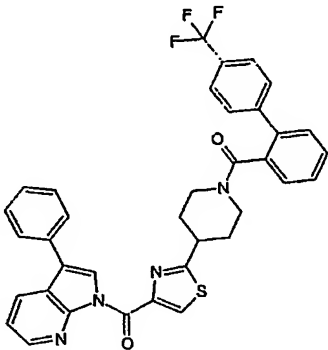
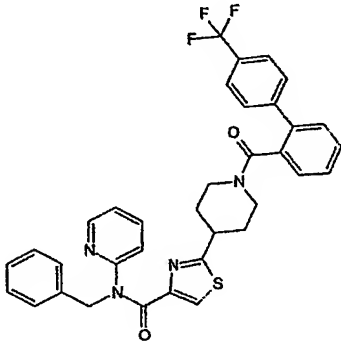
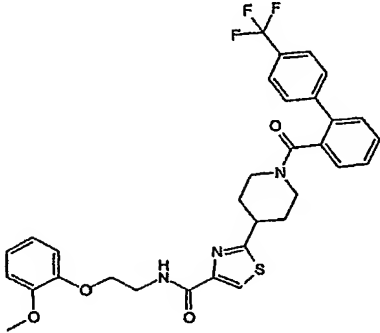
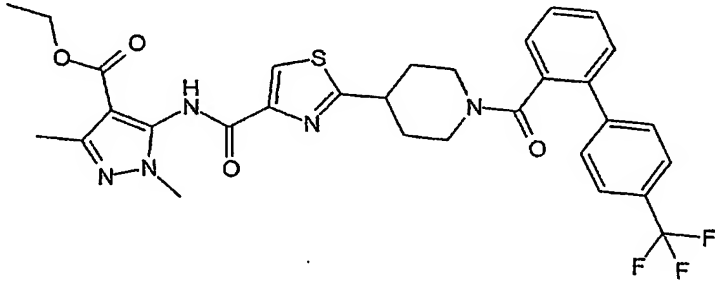
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 140 |  | |
| 141 |  | |
| 142 |  | |
| 143 |  | |

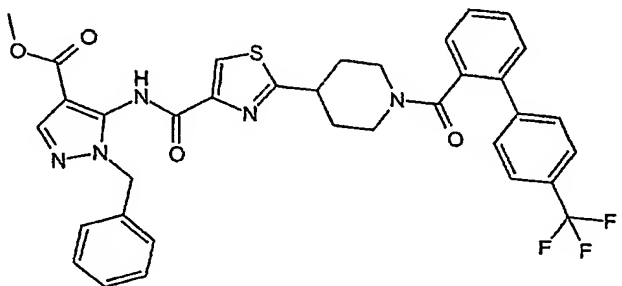
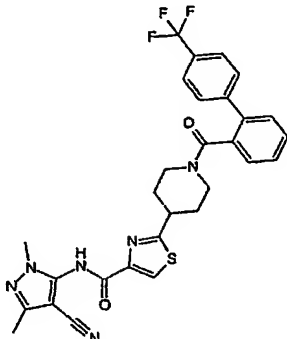
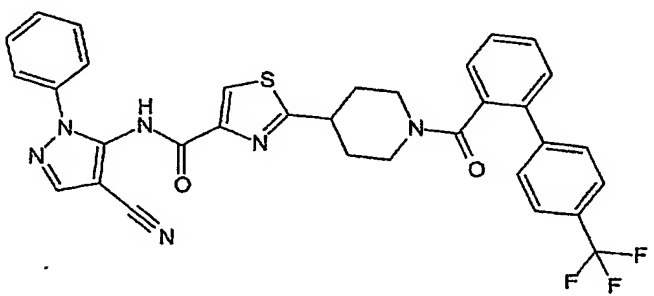
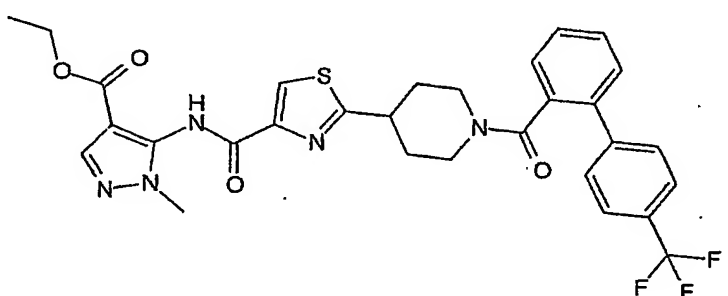
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 144 |  | |
| 145 |  | |
| 146 |  | |
| 147 |  | |

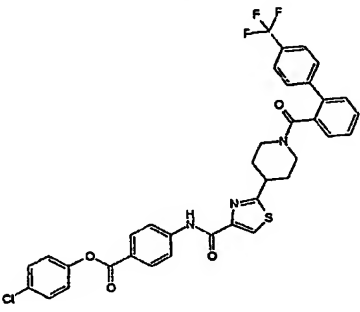
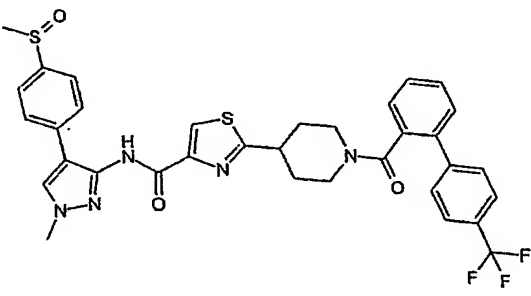
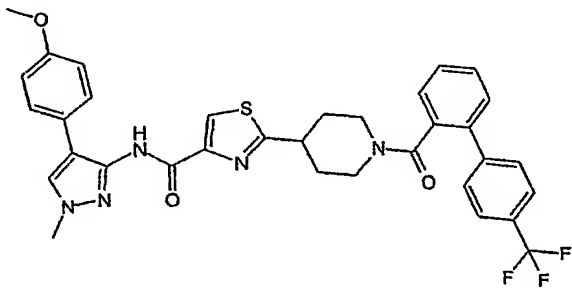
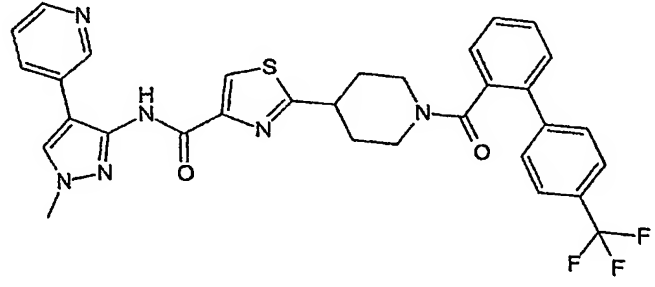
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 148 |  | |
| 149 |  | |
| 150 |  | |
| 151 |  | |

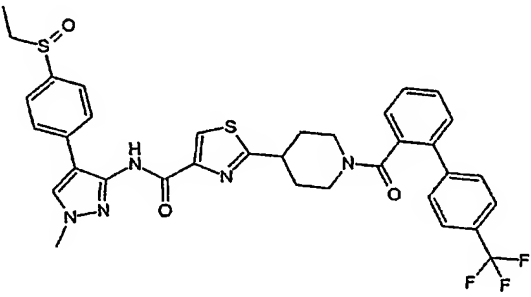
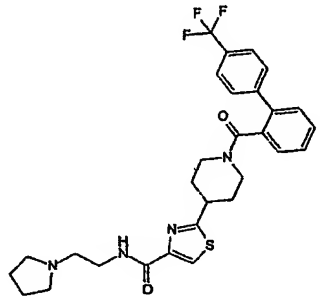
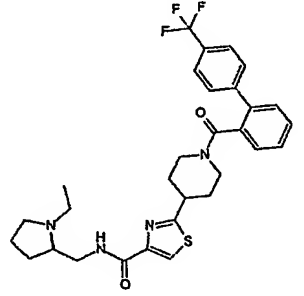
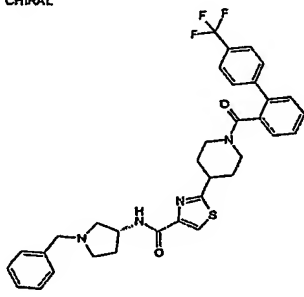
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 152 |  | |
| 153 |  | |
| 154 |  | |
| 155 |  | |

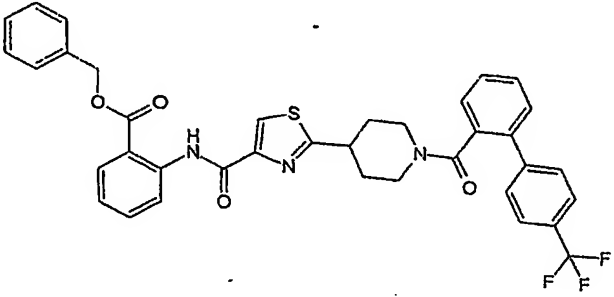
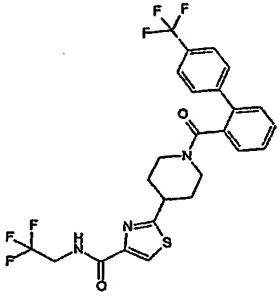
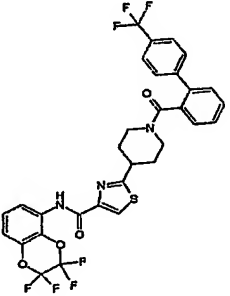
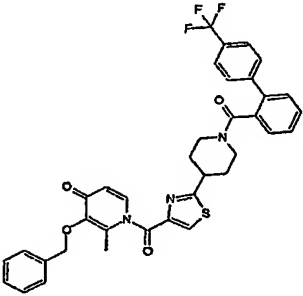
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 156 |  | |
| 157 |  | |
| 158 |  | |
| 159 |  | |

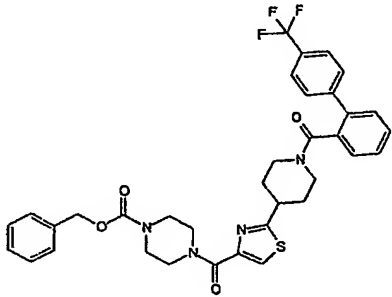
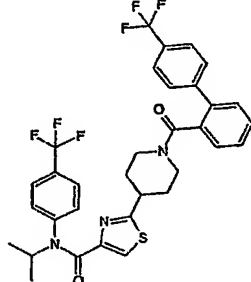
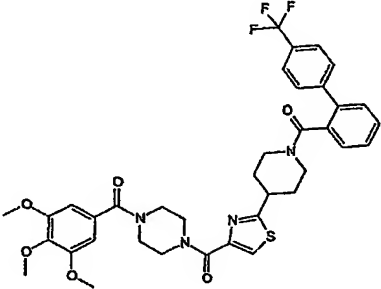
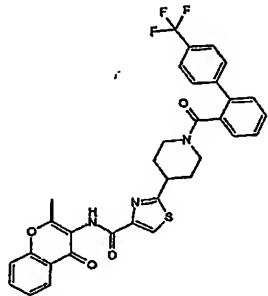
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 160 |  | |
| 161 |  | |
| 162 |  | |
| 163 |  | |

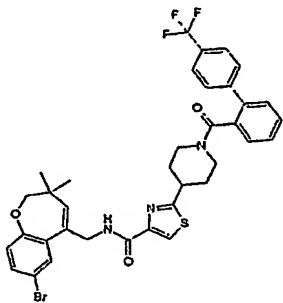
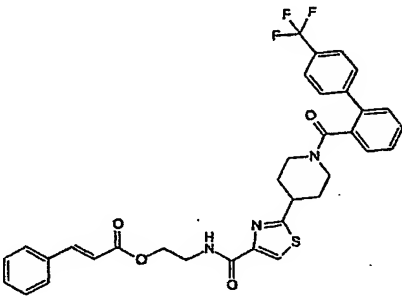
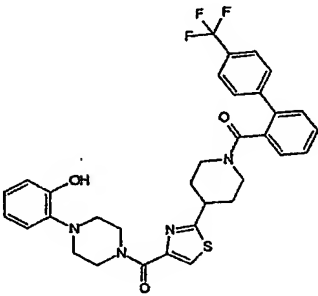
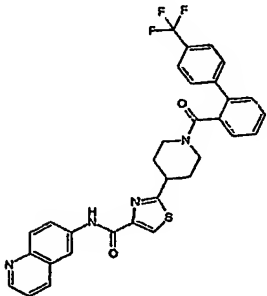
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 164 |  | |
| 165 |  | |
| 166 |  | |
| 167 |  | |

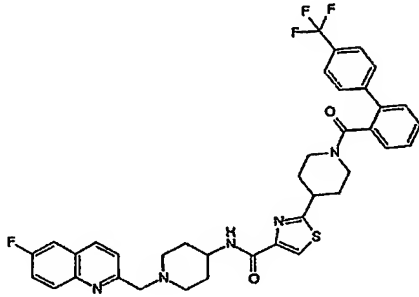
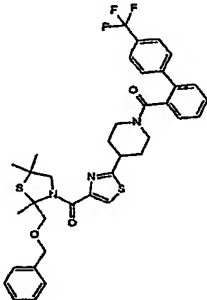
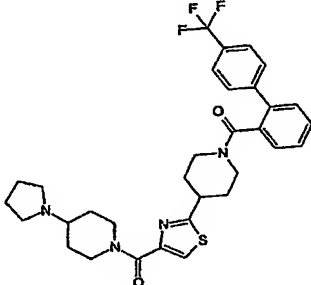
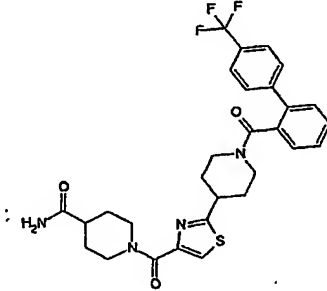
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 168 |  | |
| 169 |  | |
| 170 |  | |
| 171 |  | |

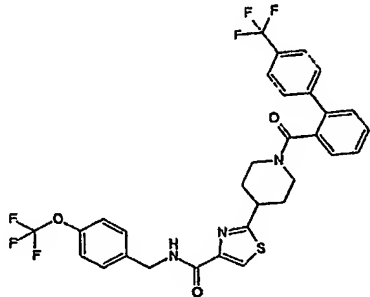
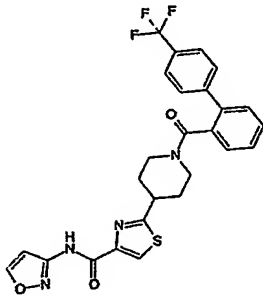
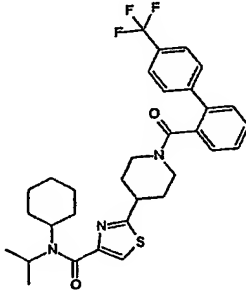
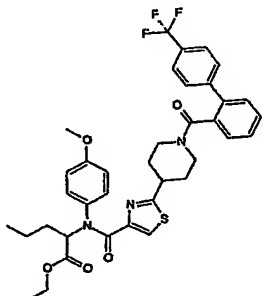
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 172 |  | |
| 173 |  | |
| 174 |  | |
| 175 | <p>CHIRAL</p>  | |

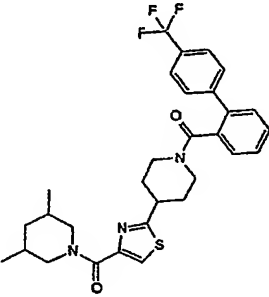
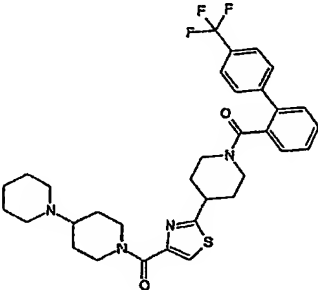
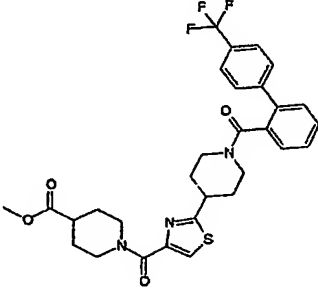
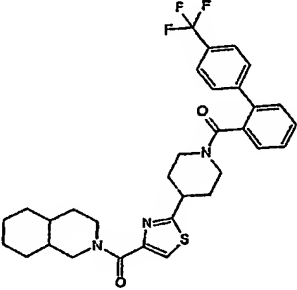
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 180 |  | |
| 181 |  | |
| 182 |  | |
| 183 |  | |

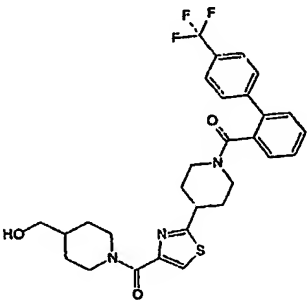
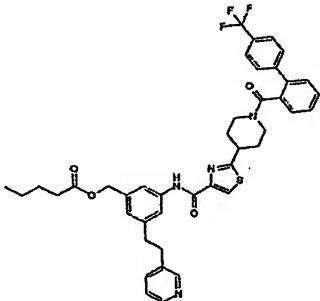
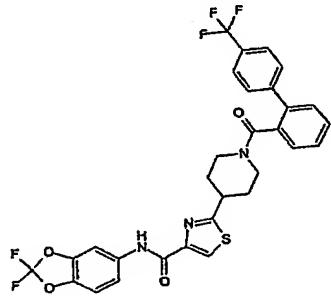
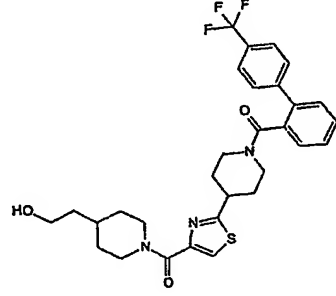
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 184 |  | |
| 185 |  | |
| 186 |  | |
| 187 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 188 |  | |
| 189 |  | |
| 190 |  | |
| 191 |  | |

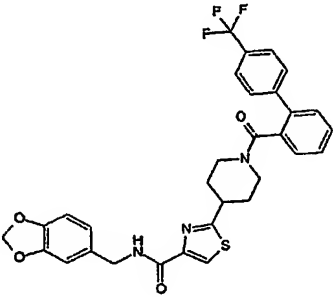
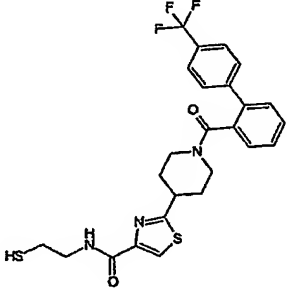
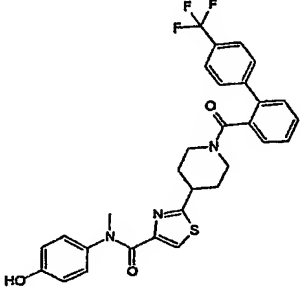
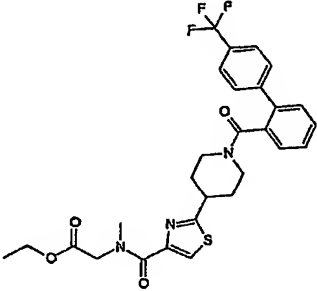
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 192 |  | |
| 193 |  | |
| 194 |  | |
| 195 |  | |

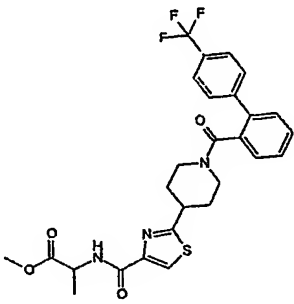
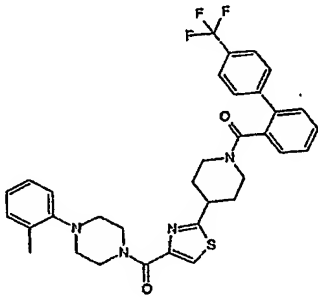
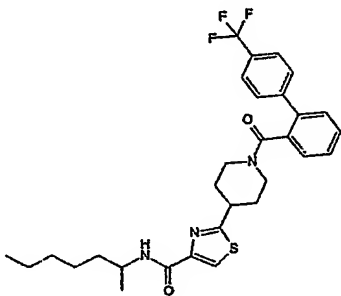
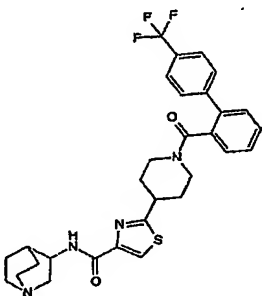
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 196 |  | |
| 197 |  | |
| 198 |  | |
| 199 |  | |

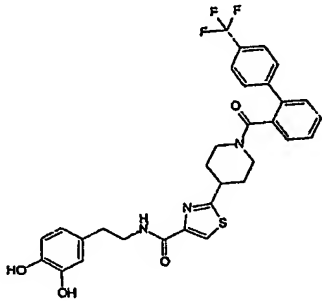
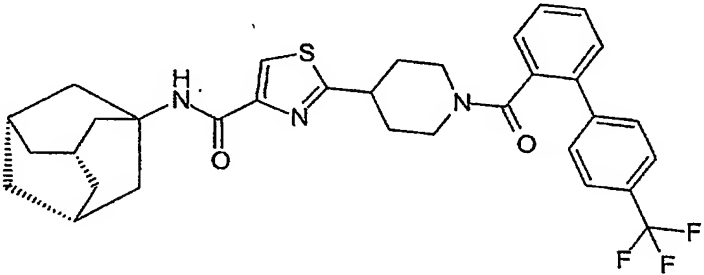
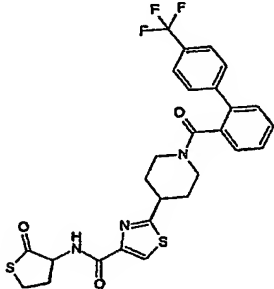
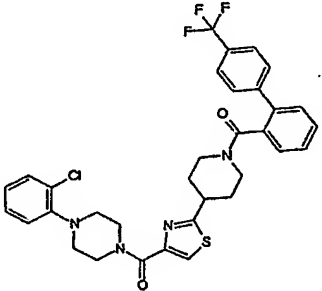
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 200 |  <chem>CN1CCC(C)C1C(=O)c2sc(C3CCN(C3)C(=O)c4ccccc4C(=O)c5ccc(cc5)C(F)(F)F)n2</chem> | |
| 201 |  <chem>C1CCN(C1)C2CCN(C2)C(=O)c3sc(C4CCN(C4)C(=O)c5ccccc5C(=O)c6ccc(cc6)C(F)(F)F)n3</chem> | |
| 202 |  <chem>COC(=O)C1CCN(C1)C(=O)c2sc(C3CCN(C3)C(=O)c4ccccc4C(=O)c5ccc(cc5)C(F)(F)F)n2</chem> | |
| 203 |  <chem>C1CCN(C1)C(=O)c2sc(C3CCN(C3)C(=O)c4ccccc4C(=O)c5ccc(cc5)C(F)(F)F)n2</chem> | |

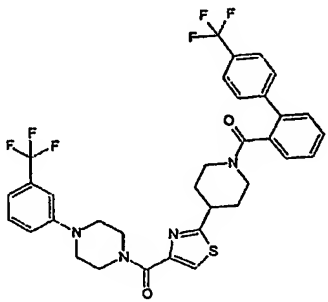
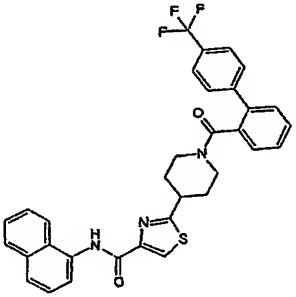
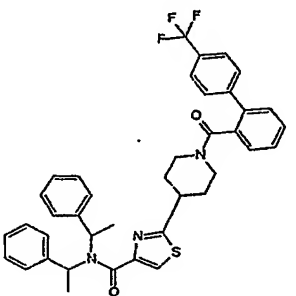
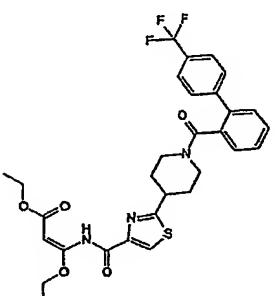
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 204 |  | |
| 205 |  | |
| 206 |  | |
| 207 |  | |

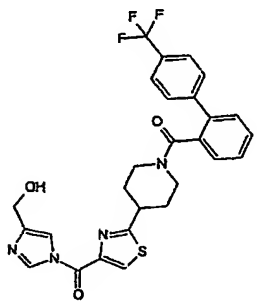
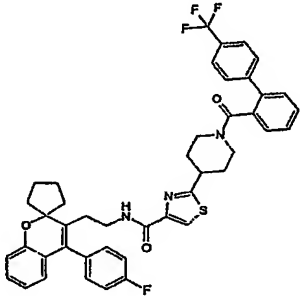
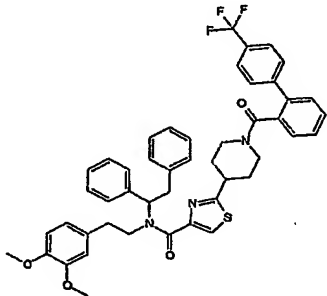
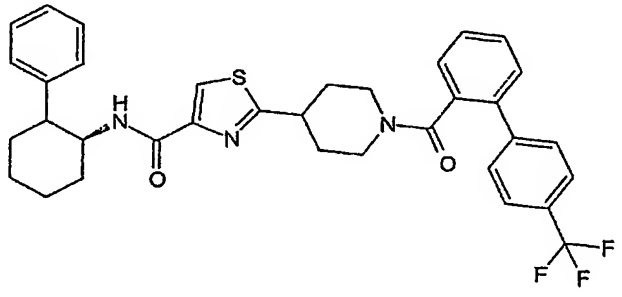


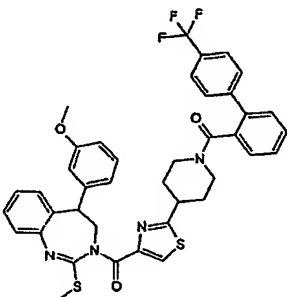
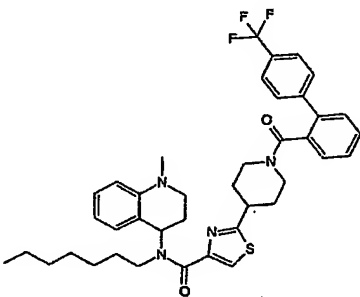
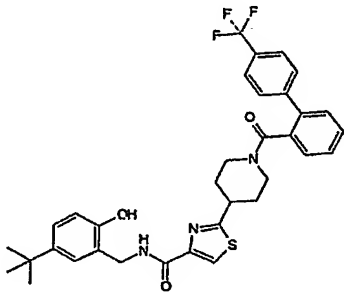
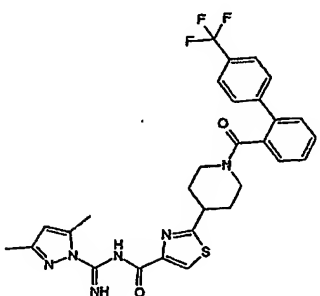
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 208 |  | |
| 209 |  | |
| 210 |  | |
| 211 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 212 |  | |
| 213 |  | |
| 214 |  | |
| 215 |  | |

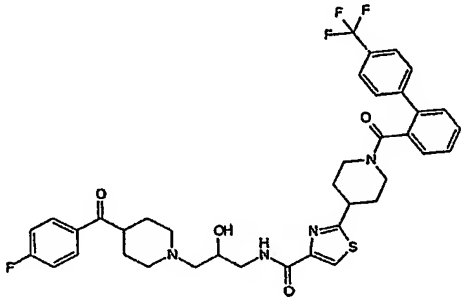
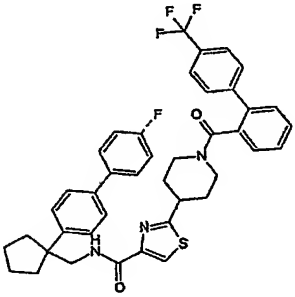
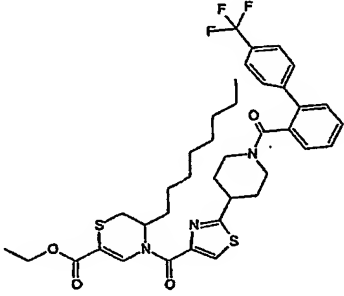
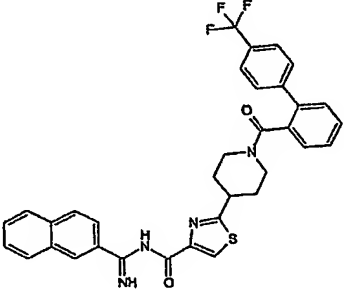
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 216 |  | |
| 217 |  | |
| 218 |  | |
| 219 |  | |

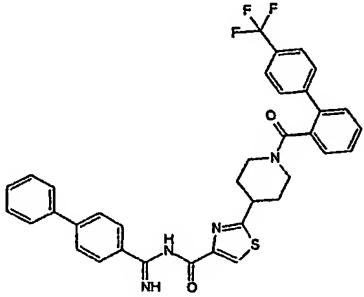
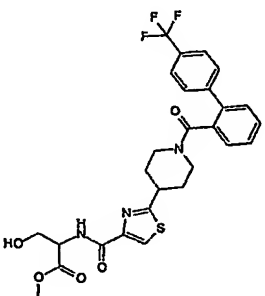
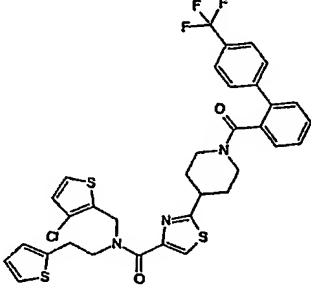
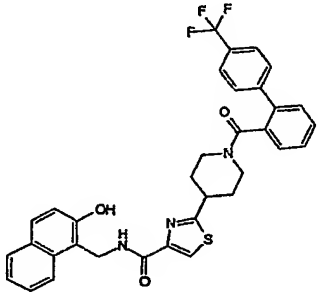
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 220 |  | |
| 221 |  | |
| 222 |  | |
| 223 |  | |

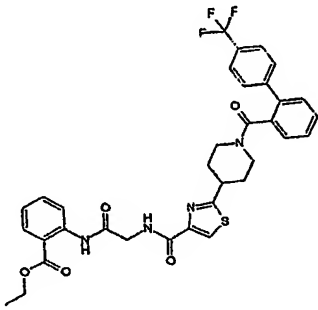
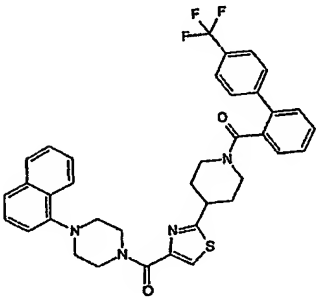
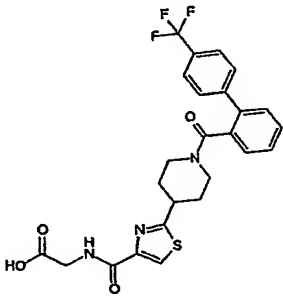
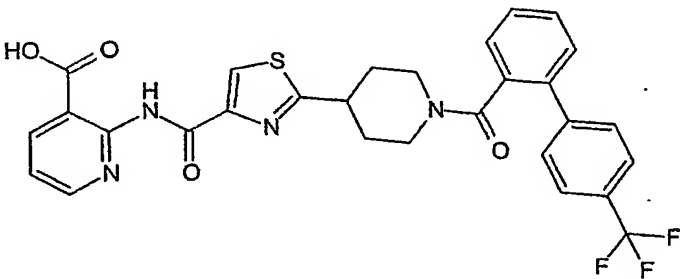
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 224 |  | |
| 225 |  | |
| 226 |  | |
| 227 |  | |

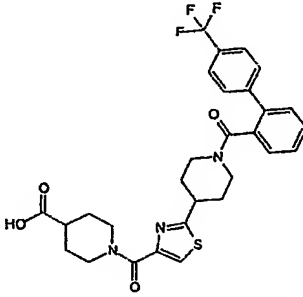
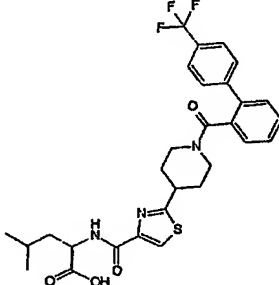
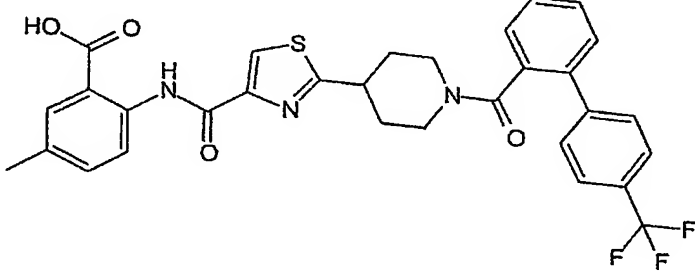
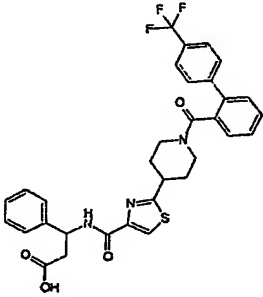
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 228 |  | |
| 229 |  | |
| 230 |  | |
| 231 |  | |

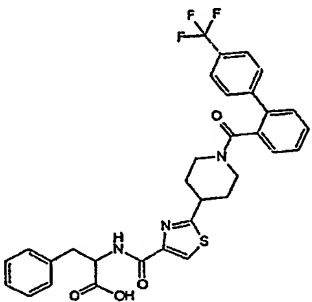
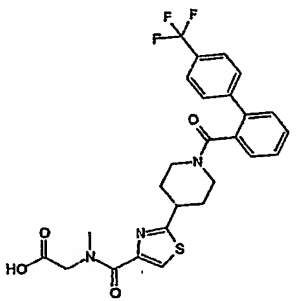
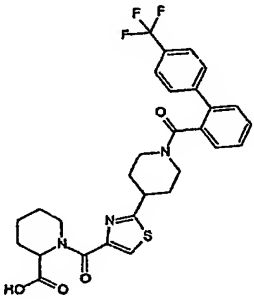
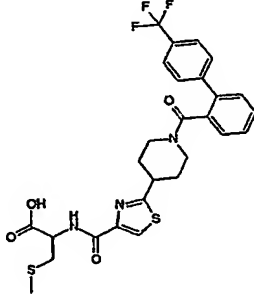
[illegible]

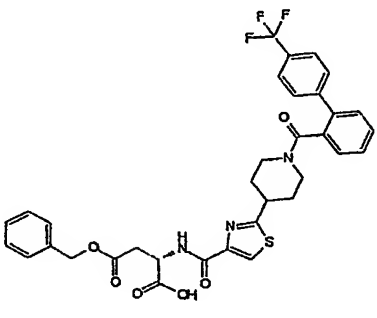
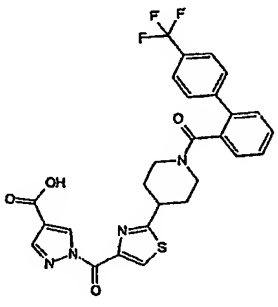
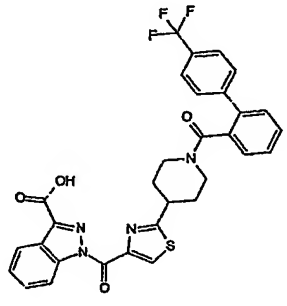
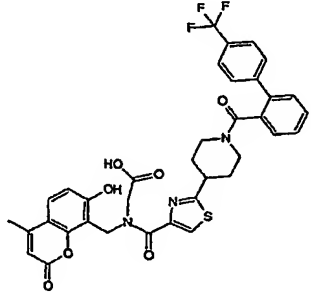
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 236 |  | |
| 237 |  | |
| 238 |  | |
| 239 |  | |

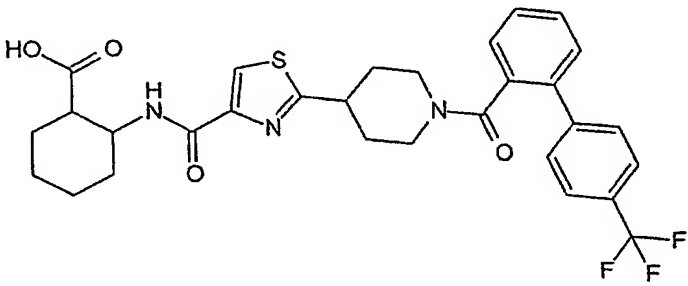
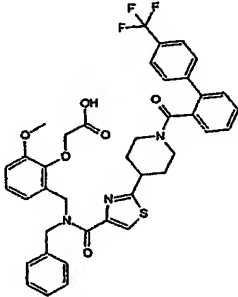
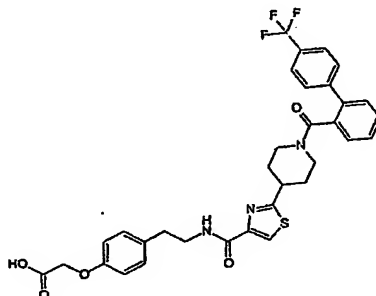
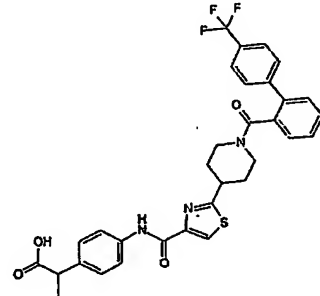
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 240 |  | |
| 241 |  | |
| 242 |  | |
| 243 |  | |

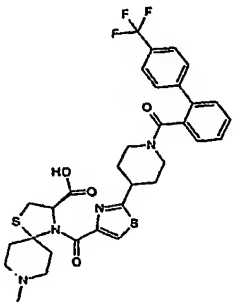
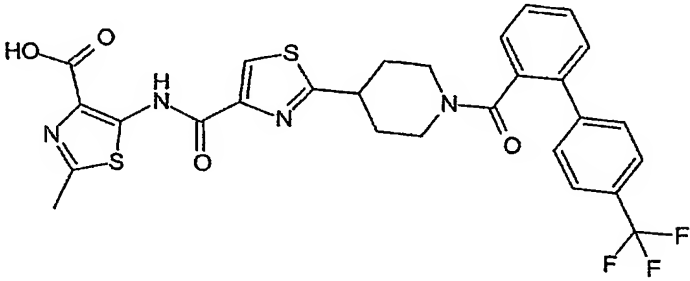
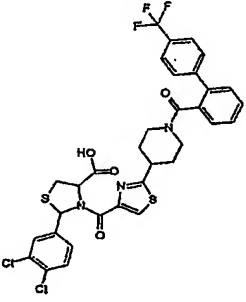
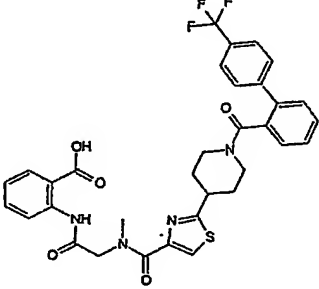
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 244 |  | |
| 245 |  | |
| 246 |  | |
| 247 |  | |

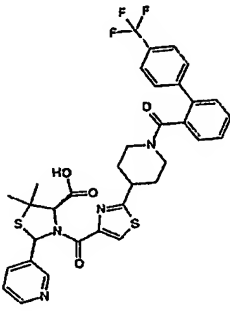
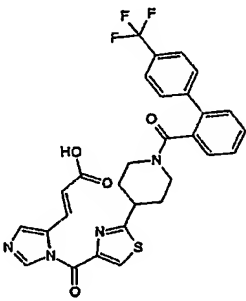
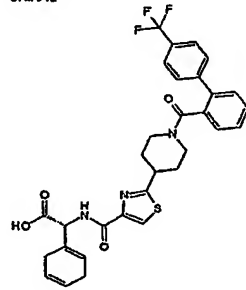
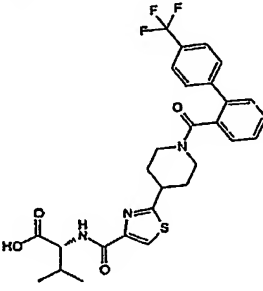
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 248 |  | |
| 249 |  | |
| 250 |  | |
| 251 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 252 |  | |
| 253 |  | |
| 254 |  | |
| 255 |  | |

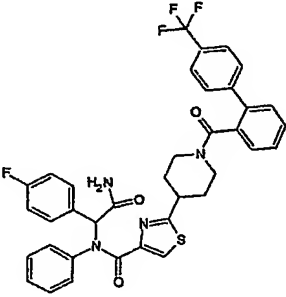
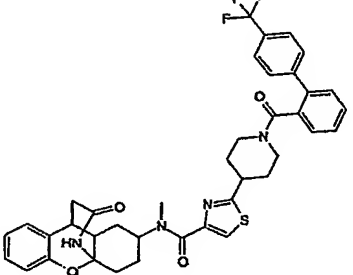
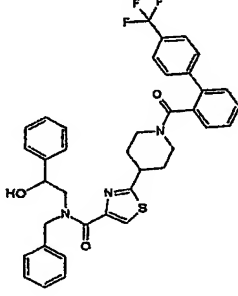
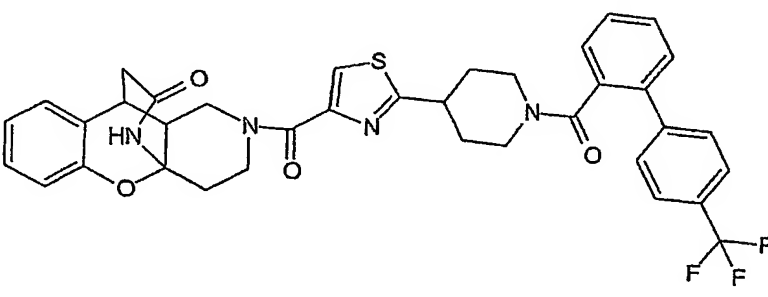
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 256 |  | |
| 257 |  | |
| 258 |  | |
| 259 |  | |

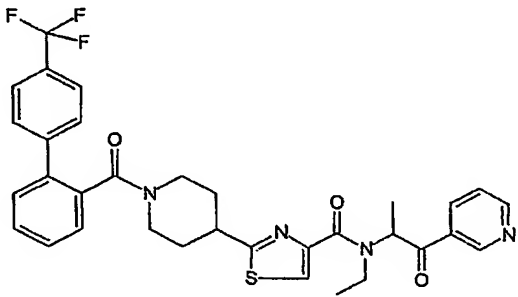
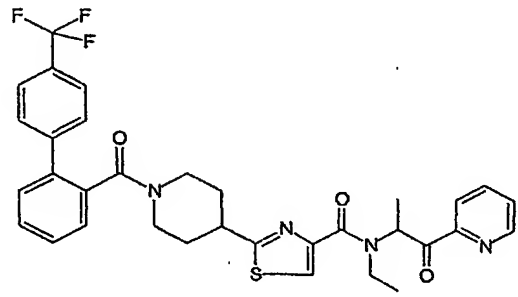
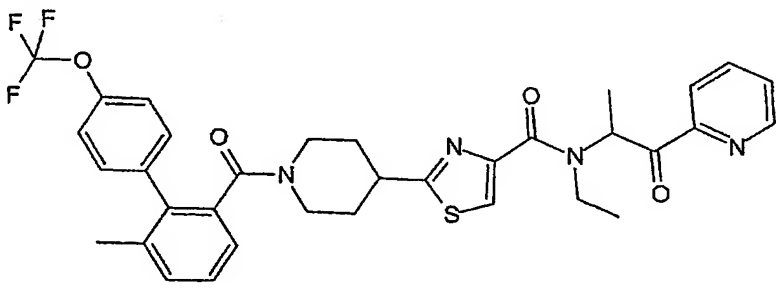
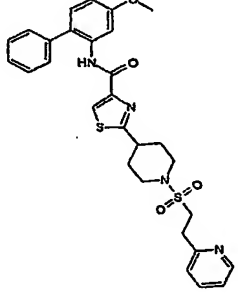
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 260 |  | |
| 261 |  | |
| 262 |  | |
| 263 |  | |

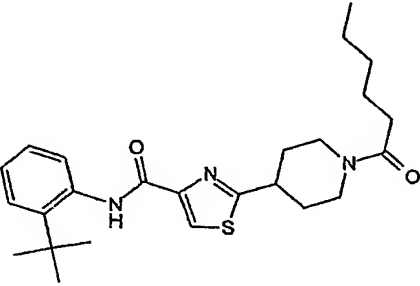
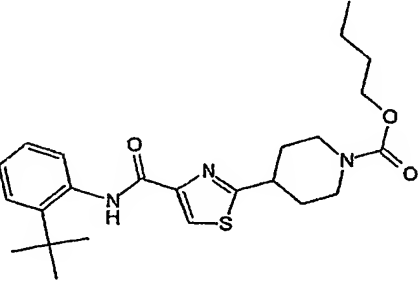
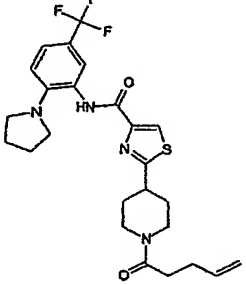
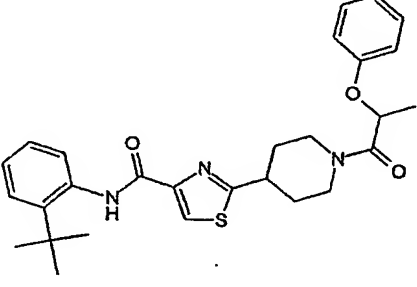
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 264 |  | |
| 265 |  | |
| 266 |  | |
| 267 |  | |

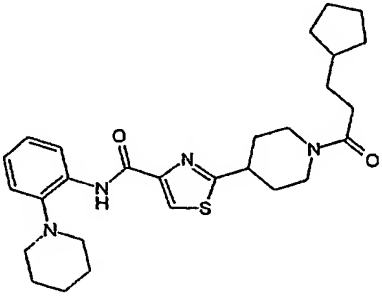
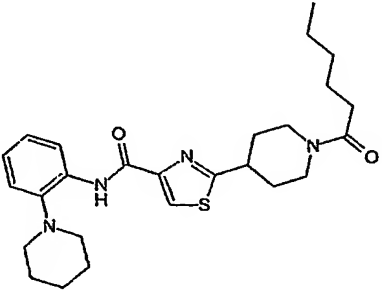
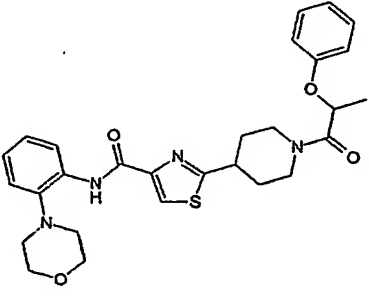
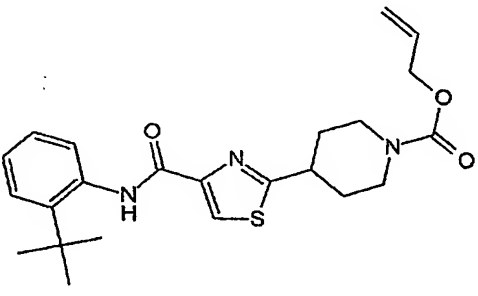
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 268 |  | |
| 269 |  | |
| 270 | <p>CHIRAL</p>  | |
| 271 | <p>CHIRAL</p>  | |

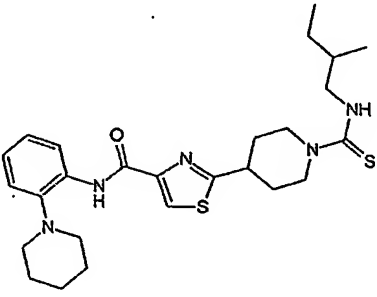
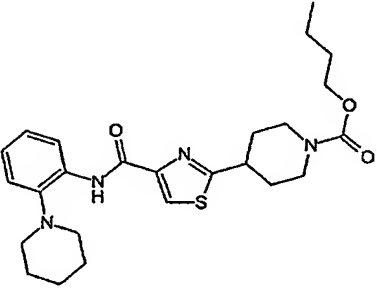
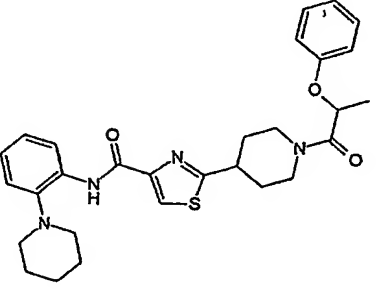
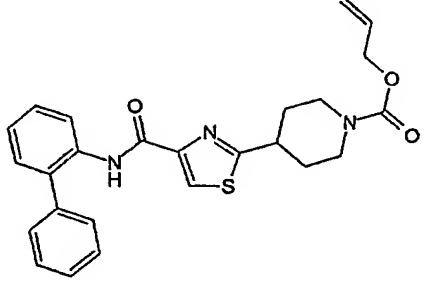


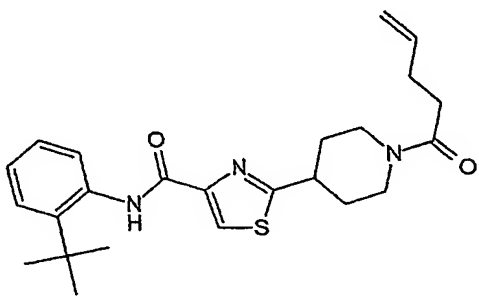
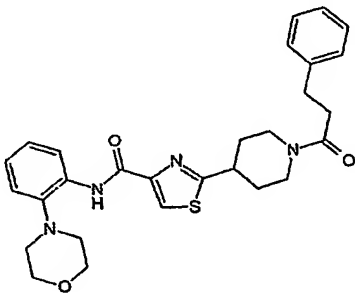
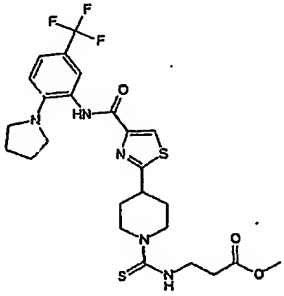
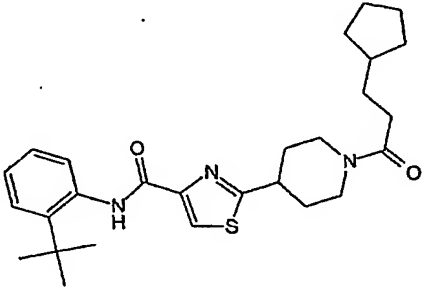
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 272 |  | |
| 273 |  | |
| 274 |  | |
| 275 |  | |

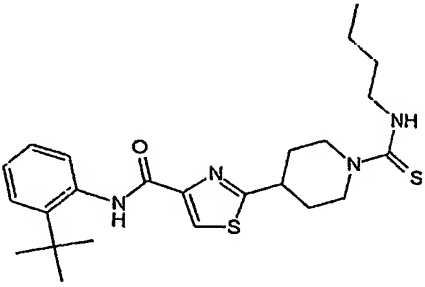
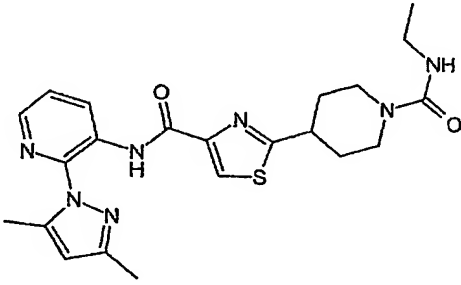
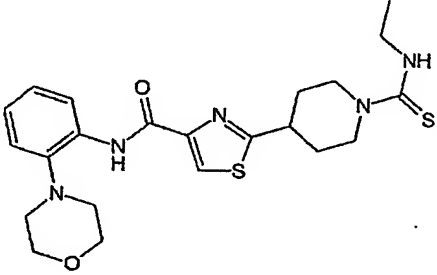
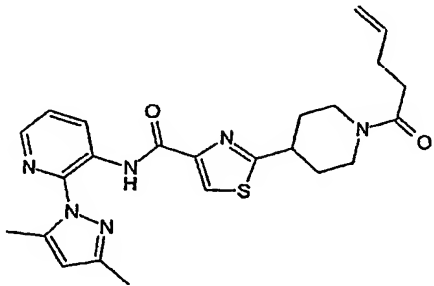
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--|
| 276 |  | |
| 277 |  | <p>(CDCl₃) : 0,67-4,91 (16H, m) ; 5,17-5,46 (1H, m) ; 6,04-6,46 (1H, m) ; 7,01-8,67 (13H, m).</p> |
| 278 |  | <p>(CDCl₃) : 1,13-4,69 (19H, m) ; 5,18-5,47 (1H, m) ; 6,17-6,47 (1H, m) ; 7,00-8,65 (12H, m).</p> |
| 279 |  | |

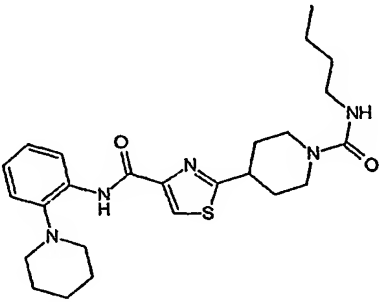
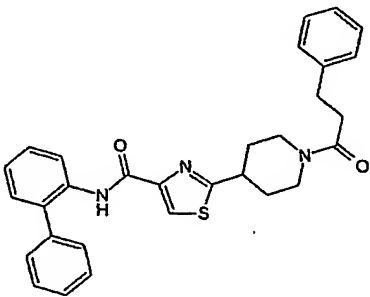
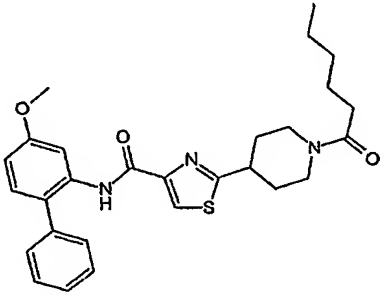
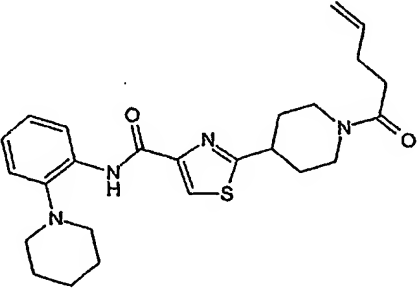
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 280 |  | |
| 281 |  | |
| 282 |  | |
| 283 |  | |

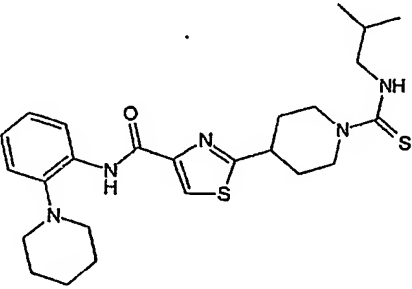
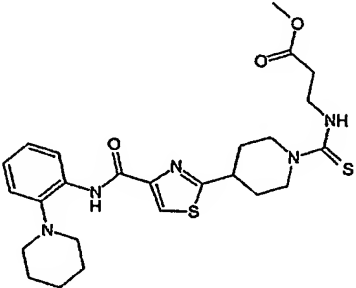
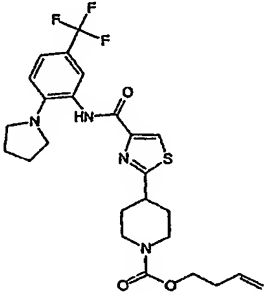
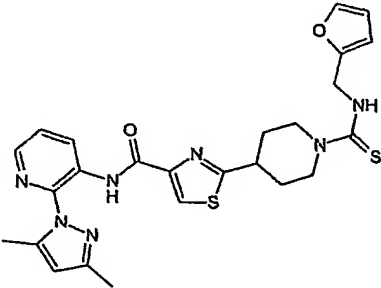
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 284 |  | |
| 285 |  | |
| 286 |  | |
| 287 |  | |

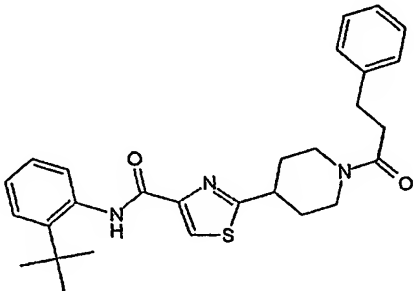
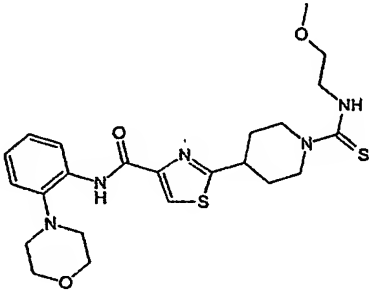
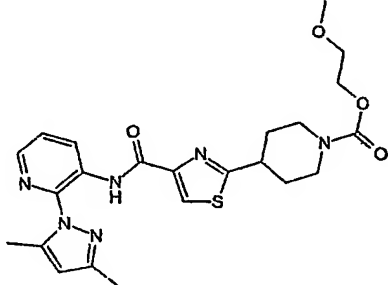
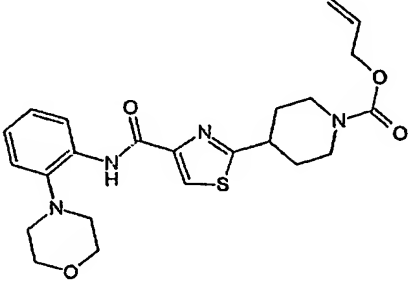
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 288 |  <chem>CC(C)(C)CNC(=S)C(=O)N1CCN(CC1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4</chem> | |
| 289 |  <chem>CCCC(=O)Oc1ccncc1C(=O)Nc2ccccc2N3CCCCC3</chem> | |
| 290 |  <chem>CC(C)OC(=O)N1CCN(CC1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4</chem> | |
| 291 |  <chem>C=CCOC(=O)N1CCN(CC1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4</chem> | |

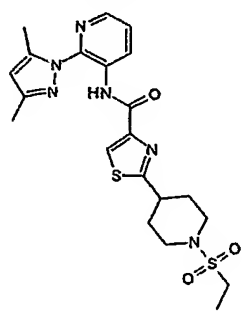
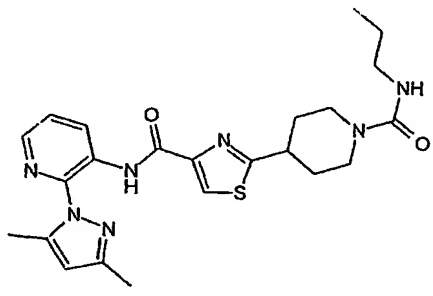
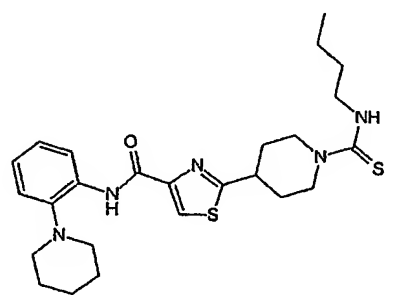
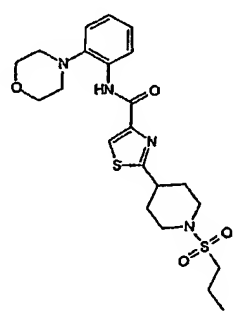
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 292 |  | |
| 293 |  | |
| 294 |  | |
| 295 |  | |

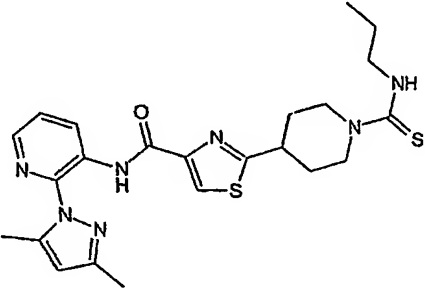
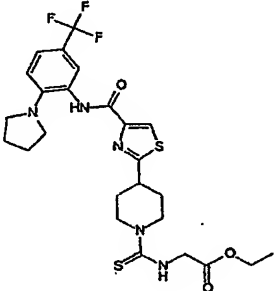
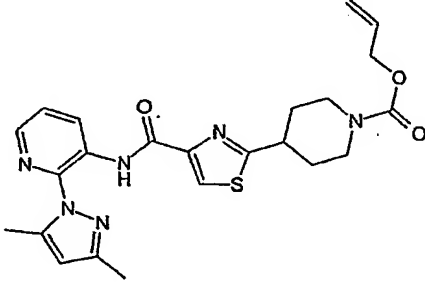
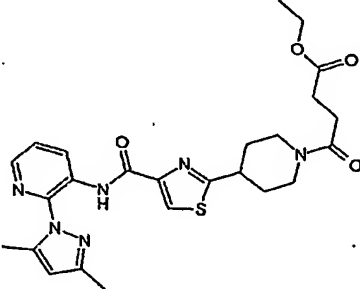
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 296 |  | |
| 297 |  | |
| 298 |  | |
| 299 |  | |

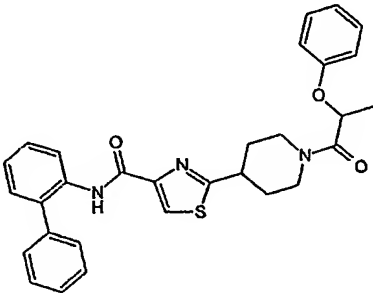
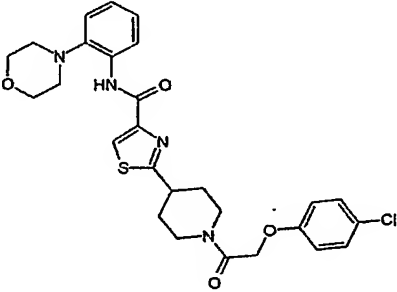
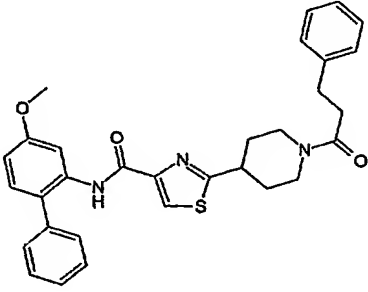
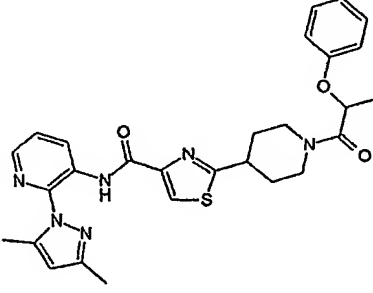
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 300 |  | |
| 301 |  | |
| 302 |  | |
| 303 |  | |

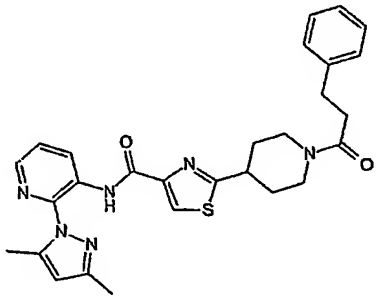
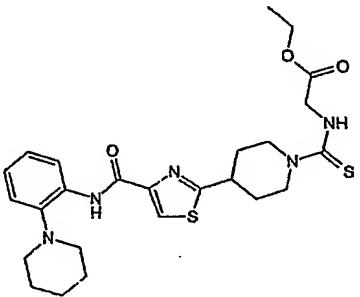
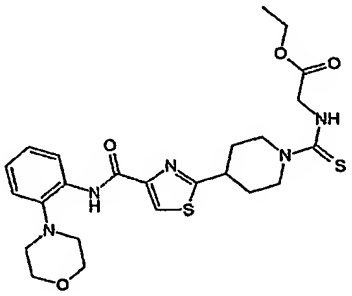
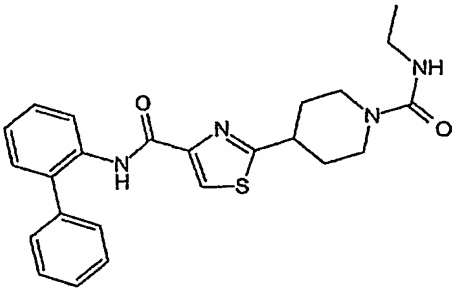
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 304 |  <chem>CC(C)NC(=S)N1CCN(CC1)c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)s2</chem> | |
| 305 |  <chem>COC(=O)NC(=S)N1CCN(CC1)c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)s2</chem> | |
| 306 |  <chem>COC(=O)NC(=S)N1CCN(CC1)c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)s2</chem> | |
| 307 |  <chem>COC(=O)NC(=S)N1CCN(CC1)c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)s2</chem> | |

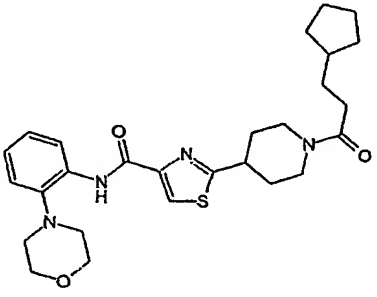
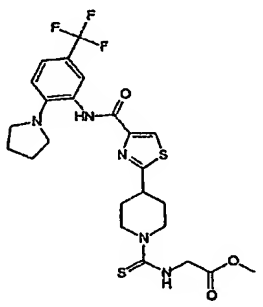
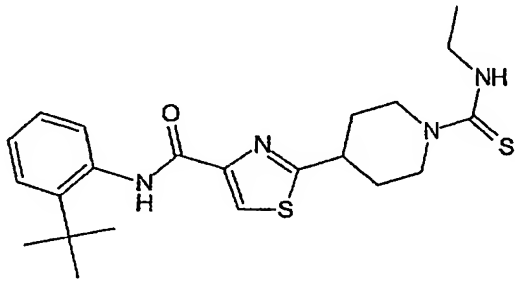
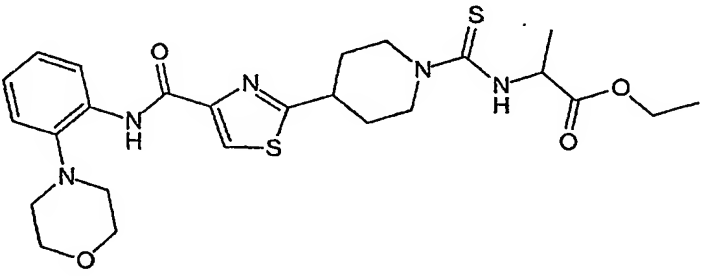
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 308 |  | |
| 309 |  | |
| 310 |  | |
| 311 |  | |

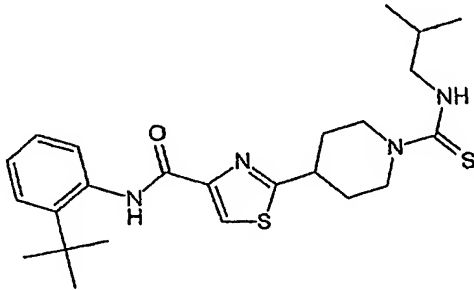
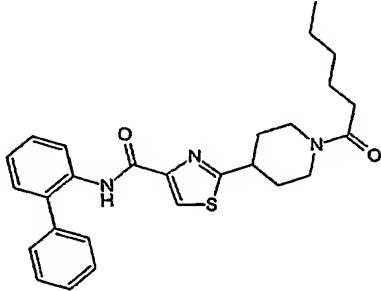
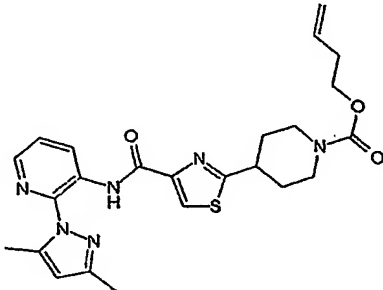
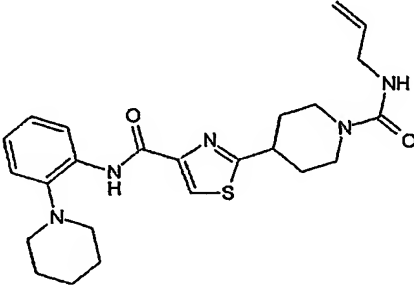
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 312 |  <chem>CCS(=O)(=O)N1CCCCC1c2nc(C3=CC=CC=N3)cs2NC(=O)c4cccnc4</chem> | |
| 313 |  <chem>CCCNC(=O)N1CCCCC1c2nc3c(s2)C(=NC3=CC=C4C=CC=CC4N5C=CC=CC=C5N6C=CC=CC=C6N7C=CC=CC=C7)C(=O)N8C=CC=CC=C8N9C=CC=CC=C9</chem> | |
| 314 |  <chem>CCCNC(=S)N1CCCCC1c2nc3c(s2)C(=NC3=CC=C4C=CC=CC4N5C=CC=CC=C5N6C=CC=CC=C6N7C=CC=CC=C7)C(=O)N8C=CC=CC=C8N9C1CCCCC9</chem> | |
| 315 |  <chem>CCS(=O)(=O)N1CCCCC1c2nc(C3=CC=CC=C3N4C=CC=CC=C4O5C=CC=CC=C5N6C=CC=CC=C6)cs2NC(=O)c7ccccc7</chem> | |

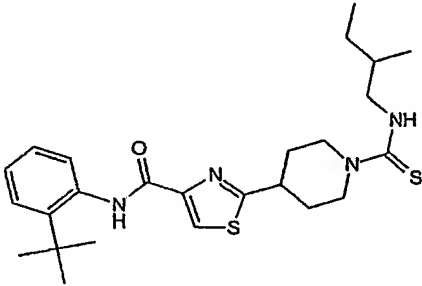
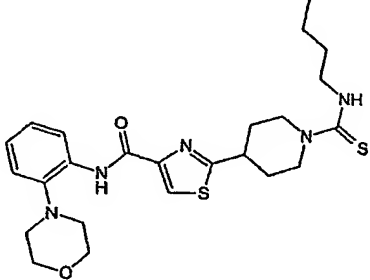
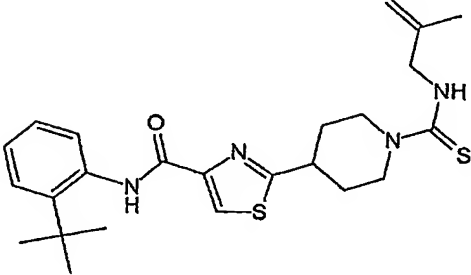
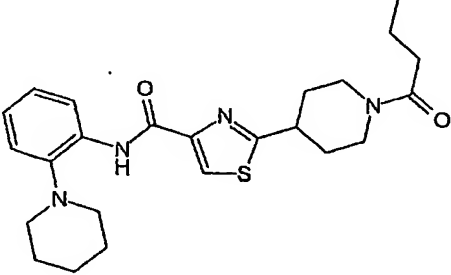
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 316 |  | |
| 317 |  | |
| 318 |  | |
| 319 |  | |

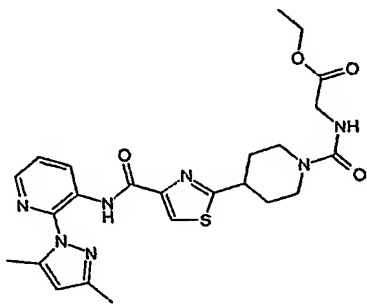
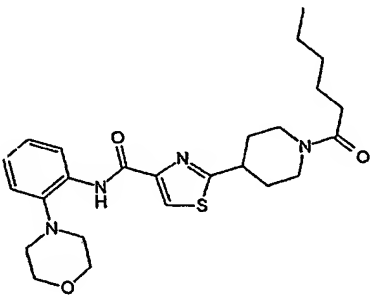
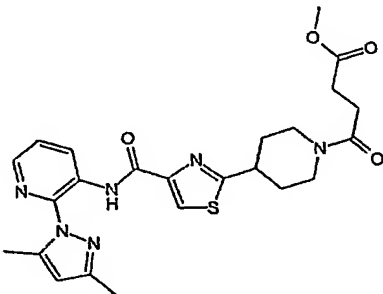
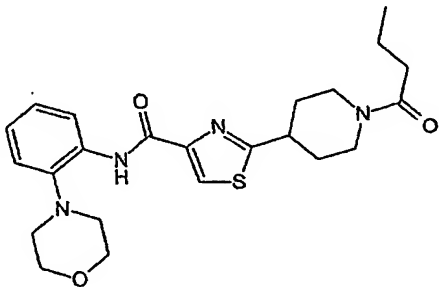
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 320 |  | |
| 321 |  | |
| 322 |  | |
| 323 |  | |

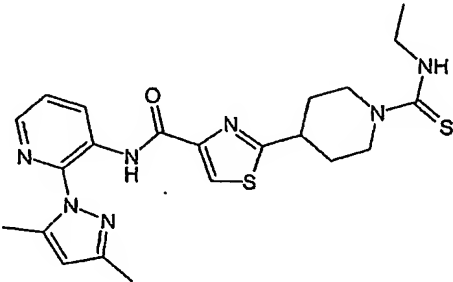
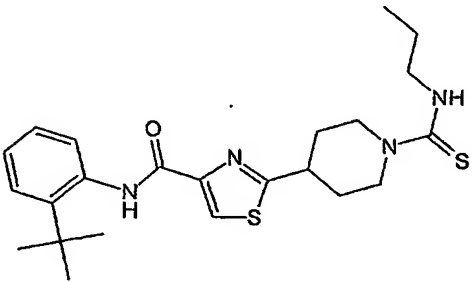
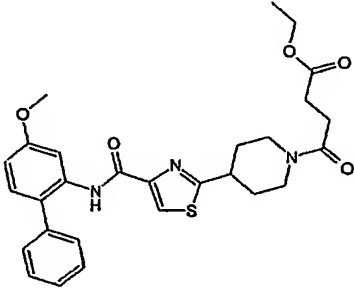
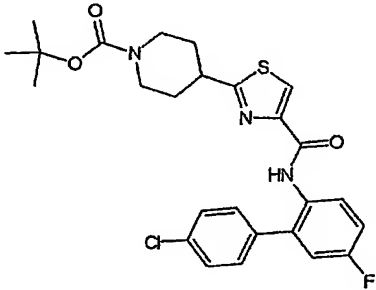
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 324 |  | |
| 325 |  | |
| 326 |  | |
| 327 |  | |

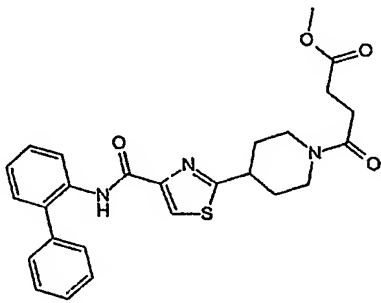
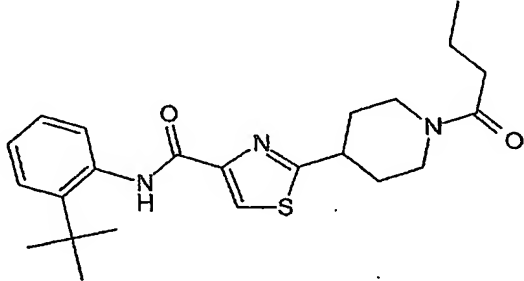
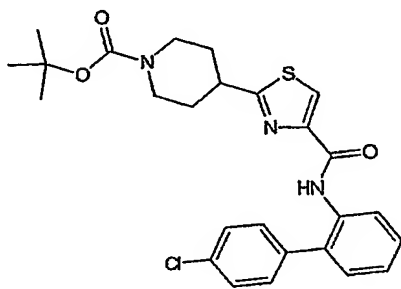
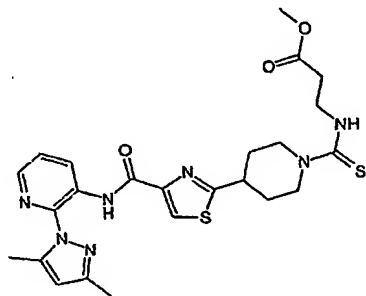
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 328 |  <chem>O=C1CCCN1Cc2cc3c(cc2)nc(s3)C(=O)Nc4ccccc4N5CCOCC5</chem> | |
| 329 |  <chem>CCOC(=O)CCNC(=S)N1CCCN1Cc2cc3c(cc2)nc(s3)C(=O)Nc4ccccc4N5CCOCC5</chem> | |
| 330 |  <chem>CCNC(=S)N1CCCN1Cc2cc3c(cc2)nc(s3)C(=O)Nc4ccccc4C5(C)C(C)C(C)C5</chem> | |
| 331 |  <chem>CCOC(=O)C(C)NC(=S)N1CCCN1Cc2cc3c(cc2)nc(s3)C(=O)Nc4ccccc4N5CCOCC5</chem> | |

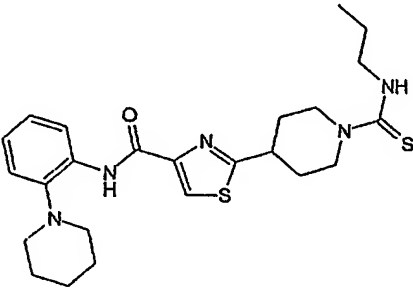
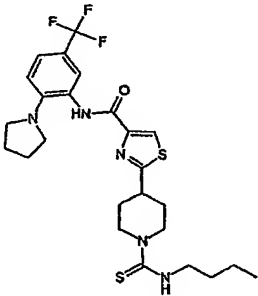
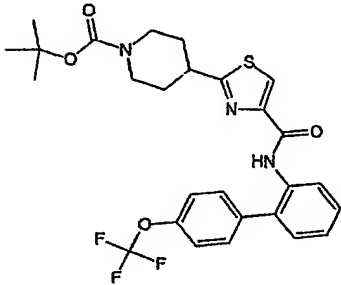
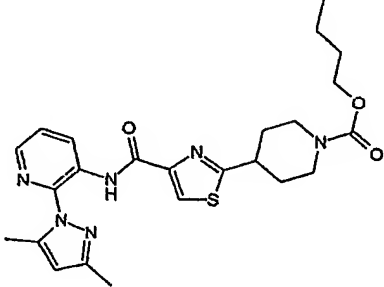
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 332 |  | |
| 333 |  | |
| 334 |  | |
| 335 |  | |

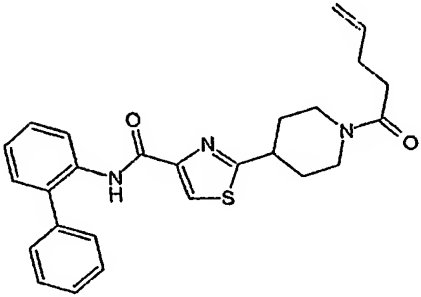
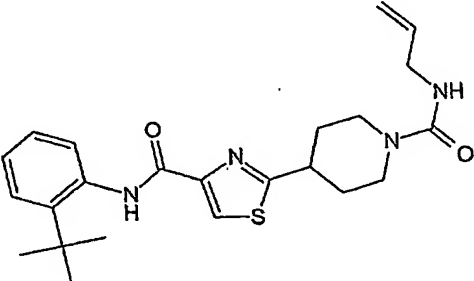
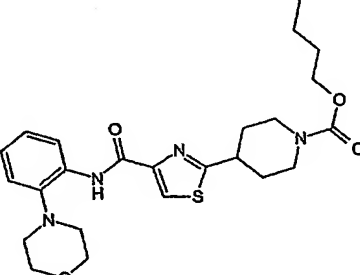
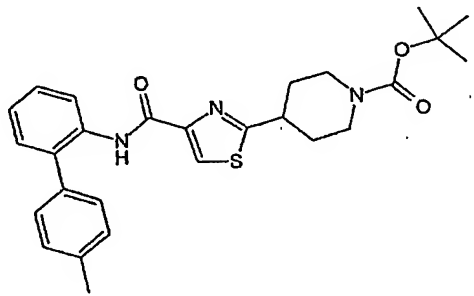
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 336 |  | |
| 337 |  | |
| 338 |  | |
| 339 |  | |

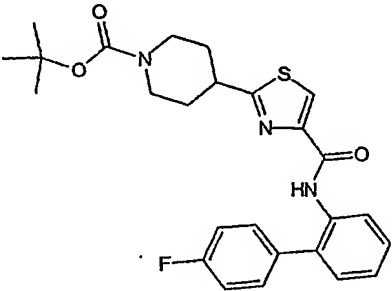
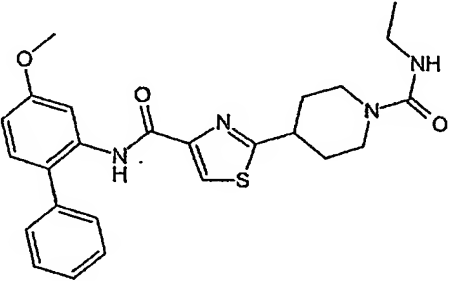
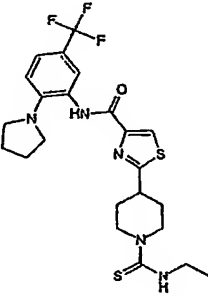
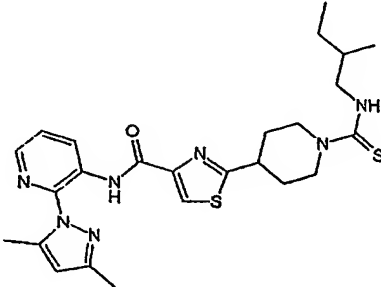
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 340 |  | |
| 341 |  | |
| 342 |  | |
| 343 |  | |

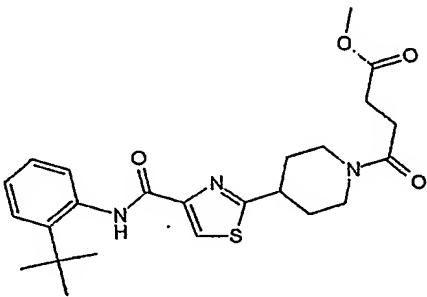
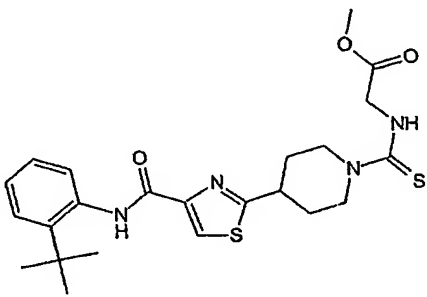
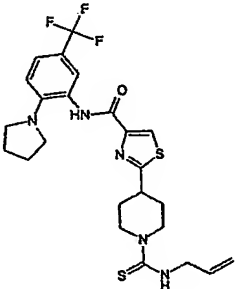
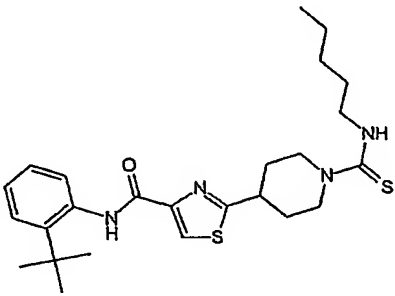
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 344 |  | |
| 345 |  | |
| 346 |  | |
| 347 |  | |

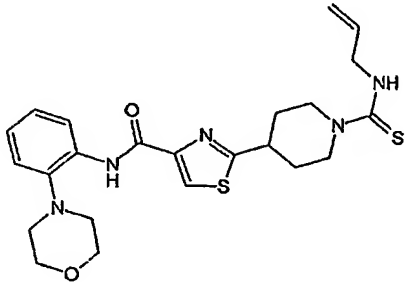
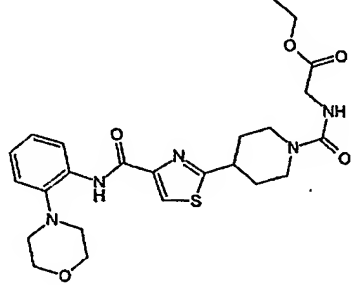
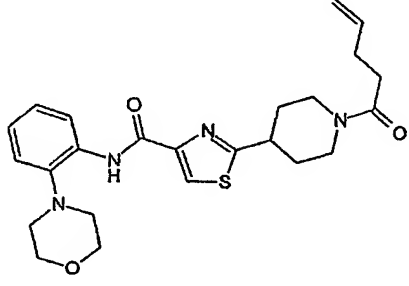
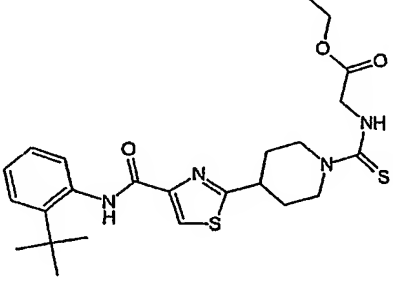
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 348 |  | |
| 349 |  | |
| 350 |  | |
| 351 |  | |

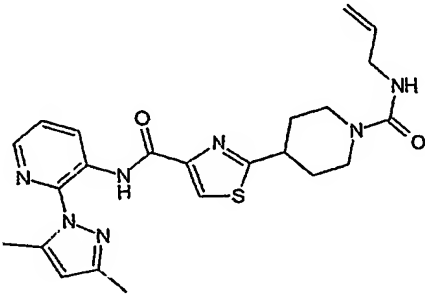
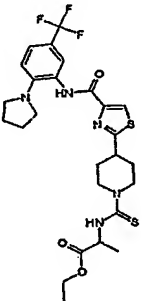
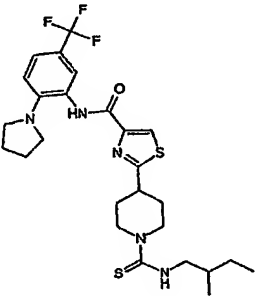
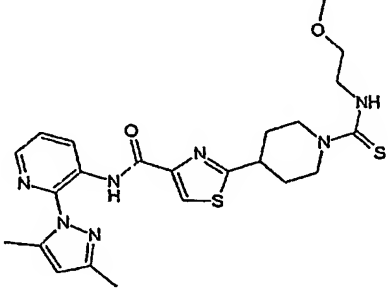
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 352 |  <chem>CCNC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)n2</chem> | |
| 353 |  <chem>CCCCNC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)n2</chem> | |
| 354 |  <chem>CCOC(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)n2</chem> | |
| 355 |  <chem>CCCCOC(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)n2</chem> | |

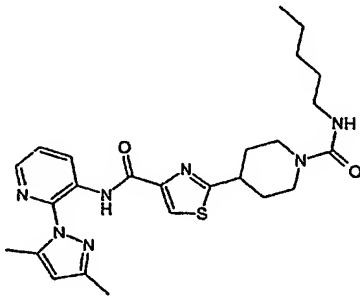
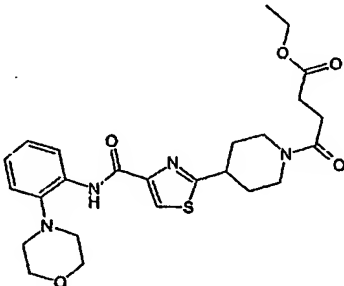
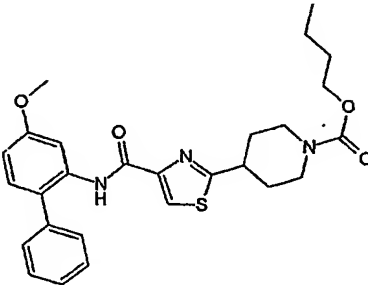
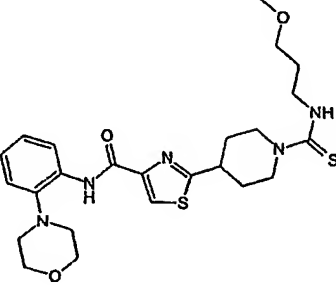
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 356 |  | |
| 357 |  | |
| 358 |  | |
| 359 |  | |

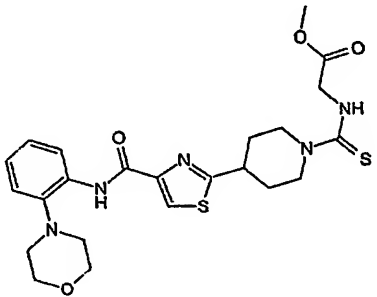
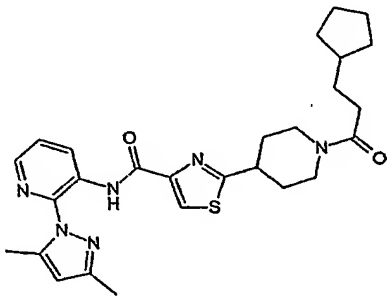
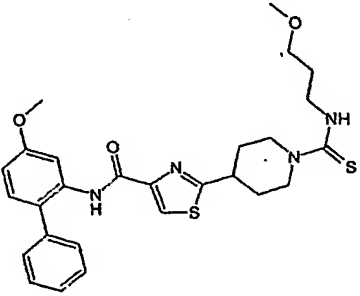
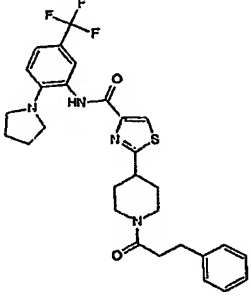
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 360 |  <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccc(F)cc4)s2C(=O)Nc5ccc(OC)cc5c6ccccc6</chem> | |
| 361 |  <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccc(OC)cc3-c4ccccc4)s2C(=O)Nc5ccc(OC)cc5c6ccccc6</chem> | |
| 362 |  <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3-c4ccccc4)s2C(=O)Nc5ccc(OC)cc5c6ccccc6</chem> | |
| 363 |  <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccc(OC)cc3-c4ccccc4)s2C(=O)Nc5ccc(OC)cc5c6ccccc6</chem> | |

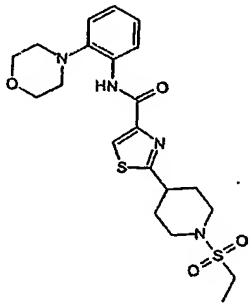
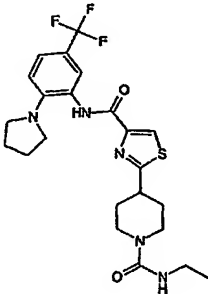
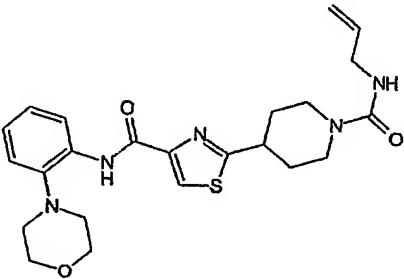
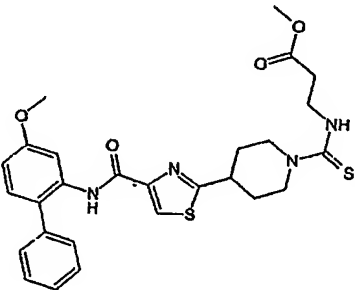
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 364 |  | |
| 365 |  | |
| 366 |  | |
| 367 |  | |

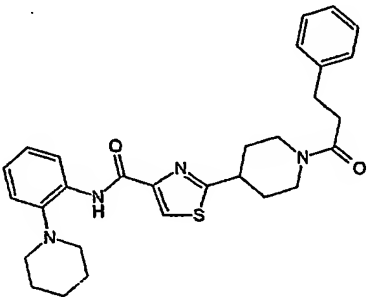
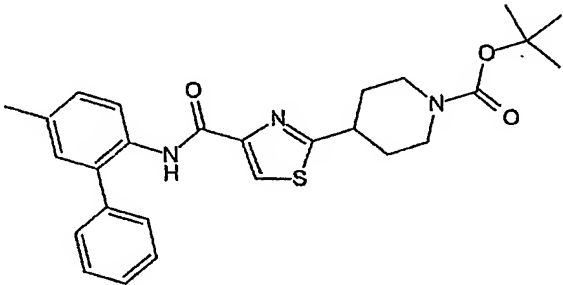
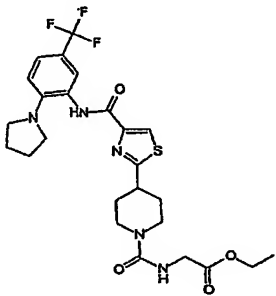
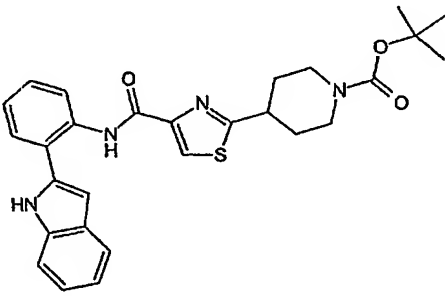
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 368 |  <chem>C=CCNC(=O)N1CCN(C1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4</chem> | |
| 369 |  <chem>CCOC(=O)CNC(=O)N1CCN(C1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4</chem> | |
| 370 |  <chem>C=CC(=O)N1CCN(C1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4</chem> | |
| 371 |  <chem>CCOC(=O)CNC(=O)N1CCN(C1)c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3C(C)(C)C</chem> | |

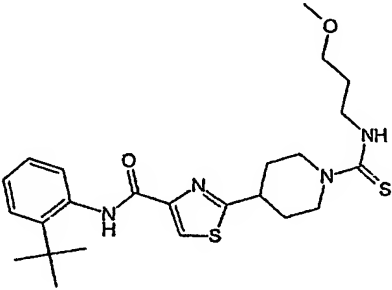
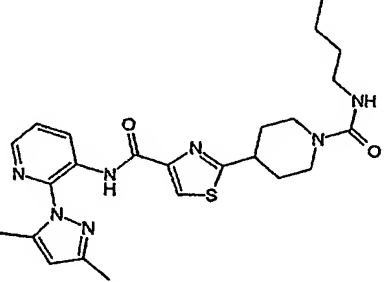
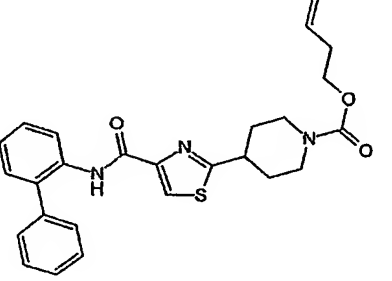
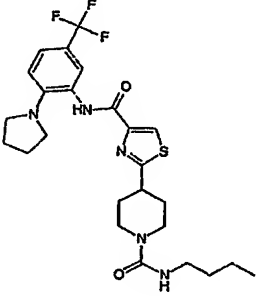
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 372 |  | |
| 373 |  | |
| 374 |  | |
| 375 |  | |

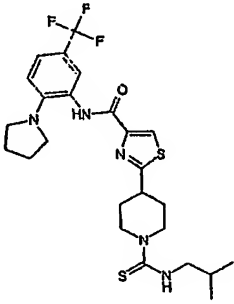
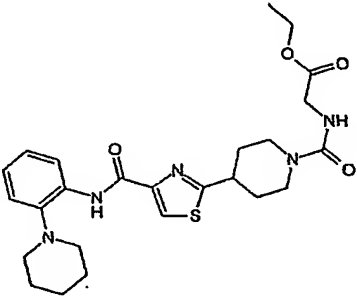
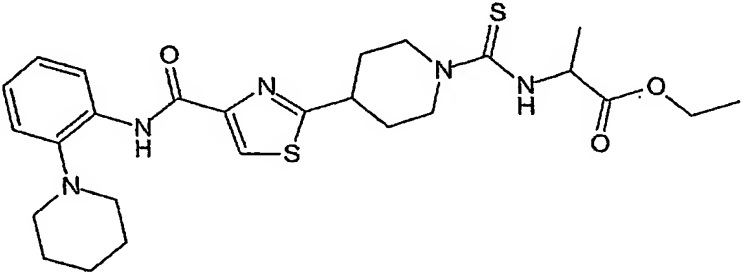
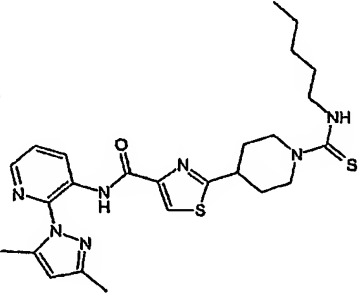
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 376 |  | |
| 377 |  | |
| 378 |  | |
| 379 |  | |

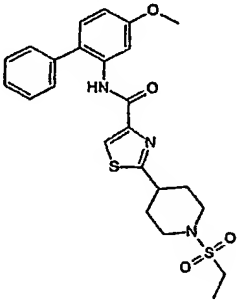
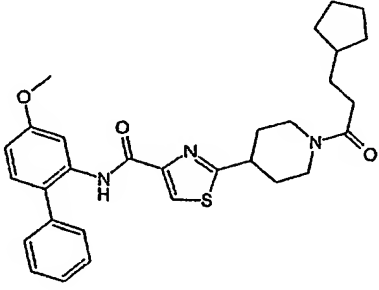
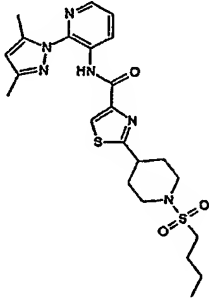
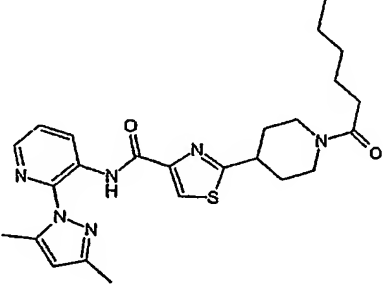
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 380 |  | |
| 381 |  | |
| 382 |  | |
| 383 |  | |

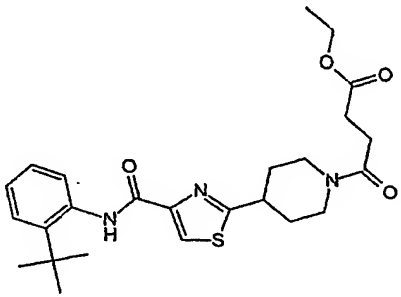
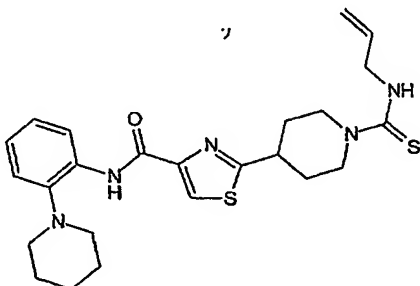
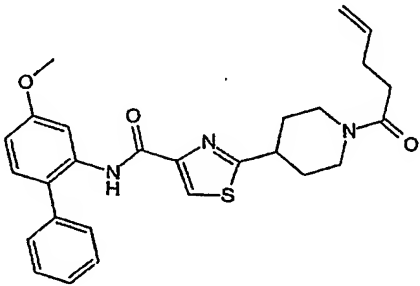
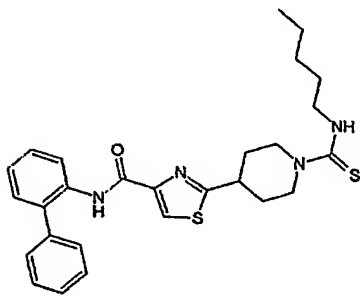
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 384 |  | |
| 385 |  | |
| 386 |  | |
| 387 |  | |

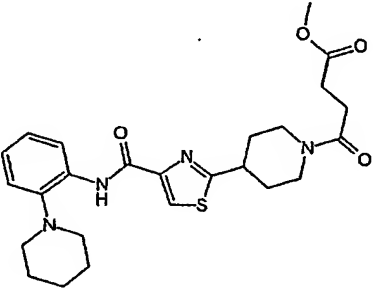
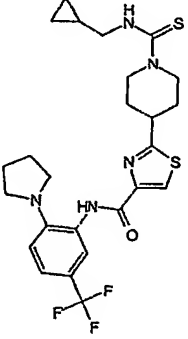
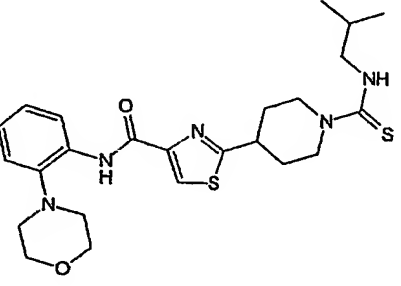
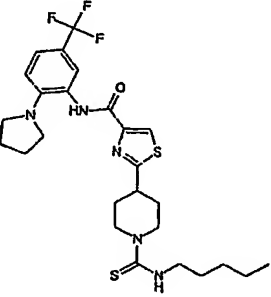
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 388 |  | |
| 389 |  | |
| 390 |  | |
| 391 |  | |

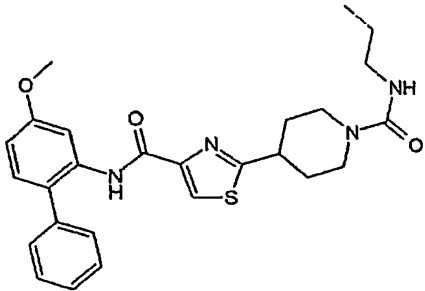
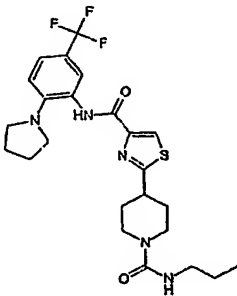
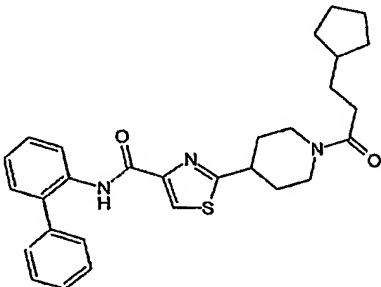
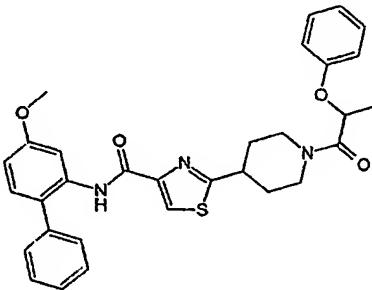
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 392 |  | |
| 393 |  | |
| 394 |  | |
| 395 |  | |

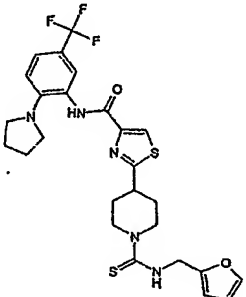
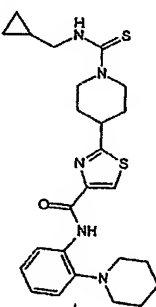
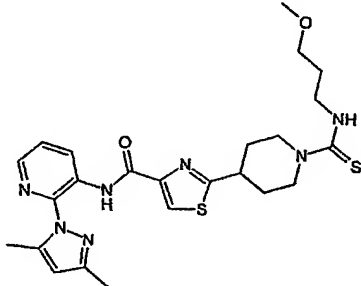
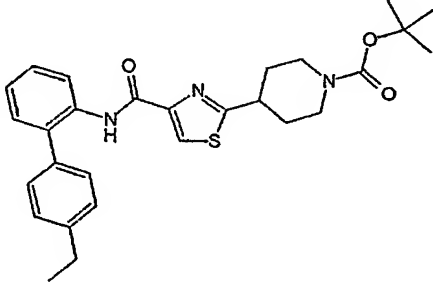
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 396 |  | |
| 397 |  | |
| 398 |  | |
| 399 |  | |

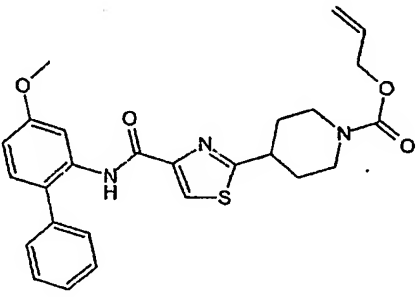
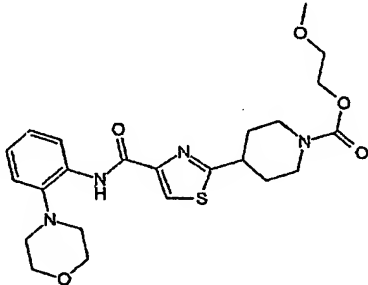
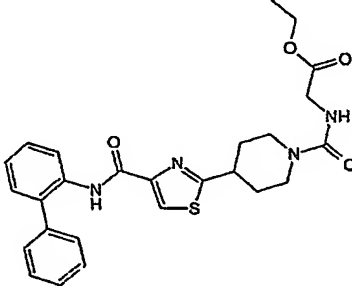
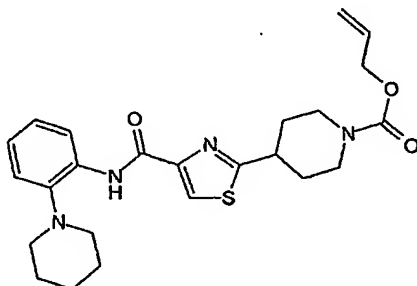
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 400 |  | |
| 401 |  | |
| 402 |  | |
| 403 |  | |

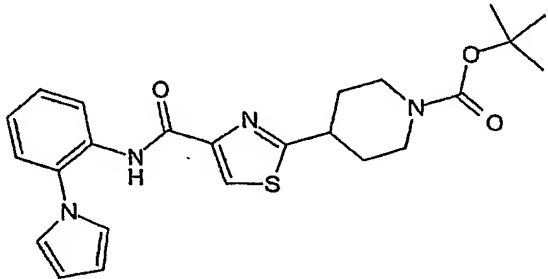
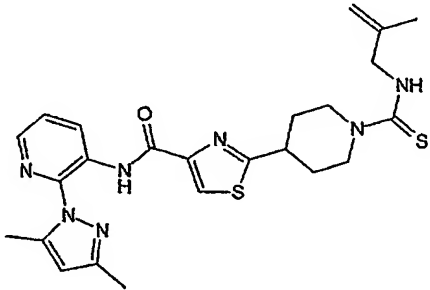
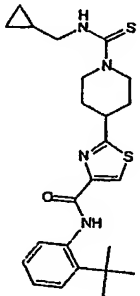
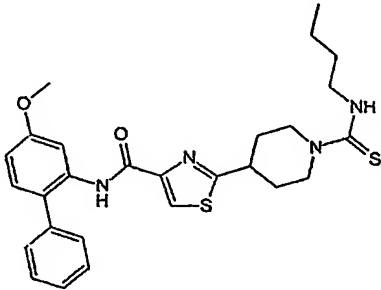
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 404 |  | |
| 405 |  | |
| 406 |  | |
| 407 |  | |

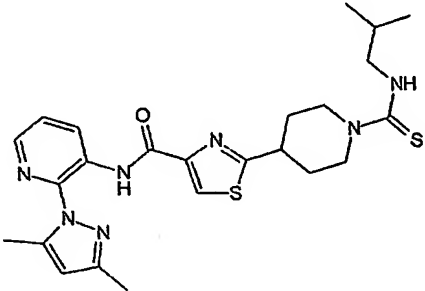
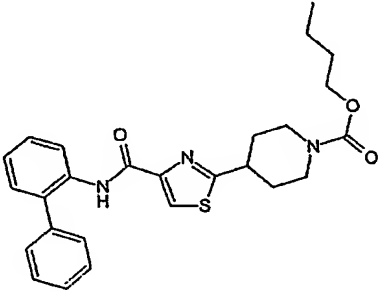
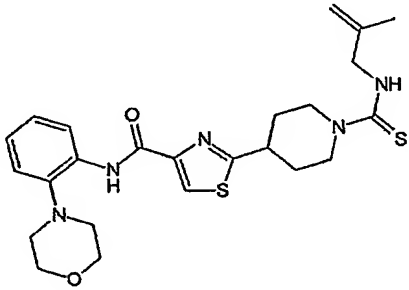
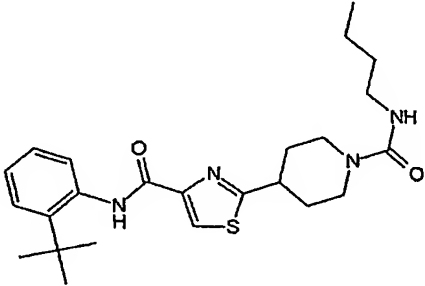
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 408 |  | |
| 409 |  | |
| 410 |  | |
| 411 |  | |

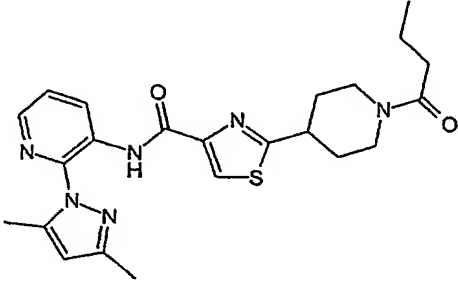
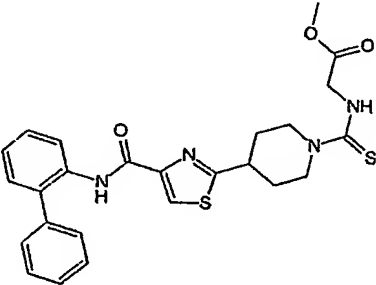
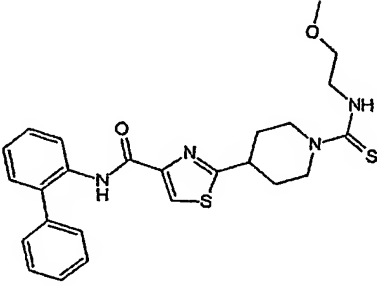
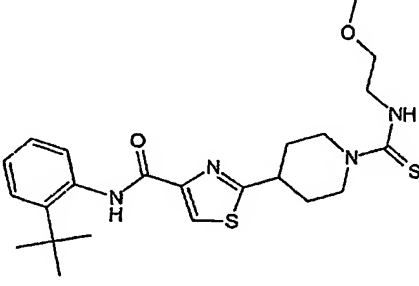
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 412 |  | |
| 413 |  | |
| 414 |  | |
| 415 |  | |

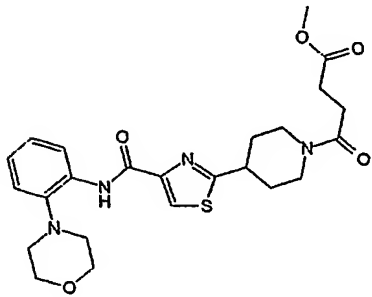
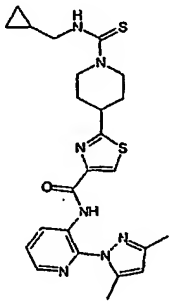
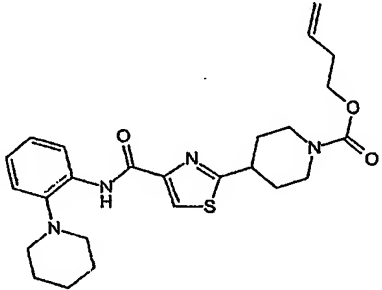
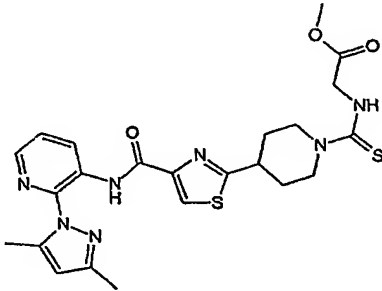
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 416 |  | |
| 417 |  | |
| 418 |  | |
| 419 |  | |

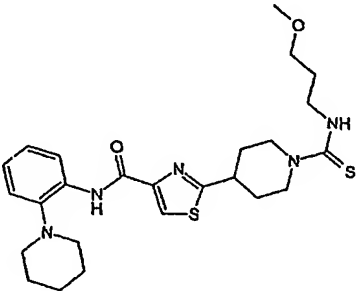
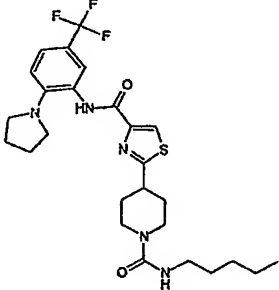
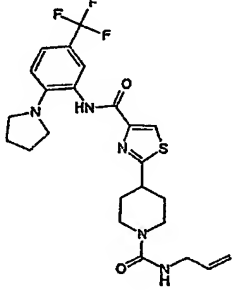
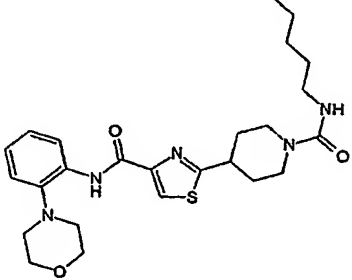
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 420 |  | |
| 421 |  | |
| 422 |  | |
| 423 |  | |

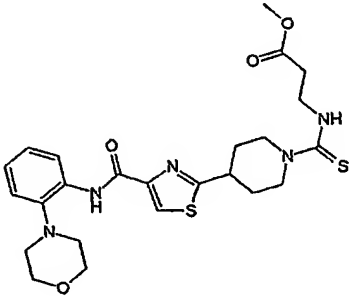
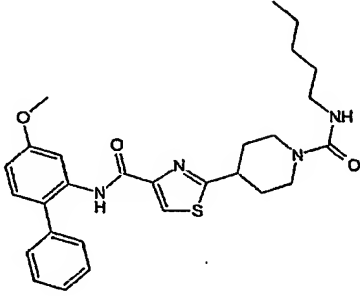
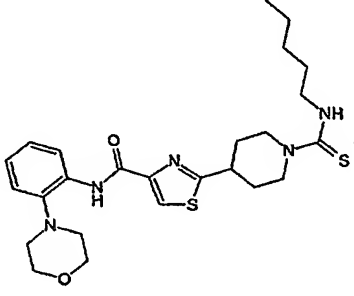
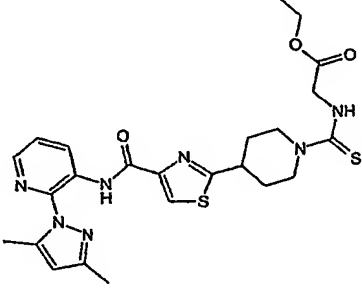
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 424 |  | |
| 425 |  | |
| 426 |  | |
| 427 |  | |

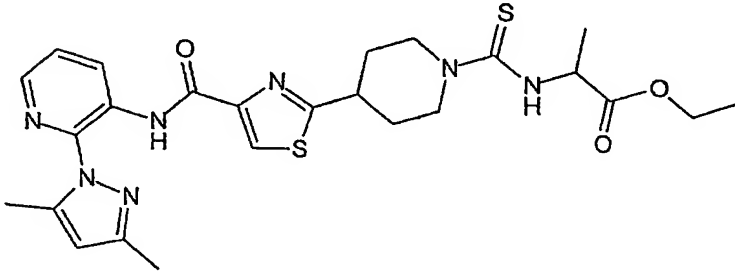
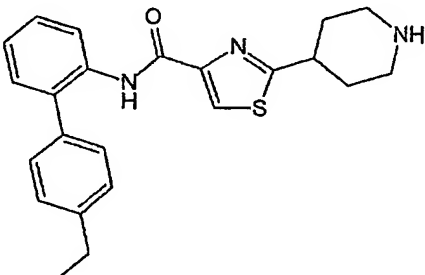
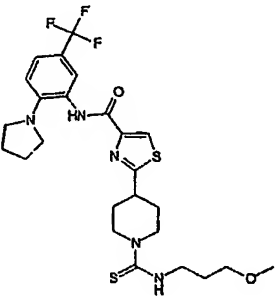
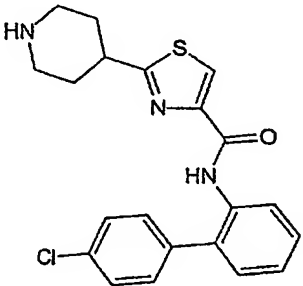
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 428 |  | |
| 429 |  | |
| 430 |  | |
| 431 |  | |

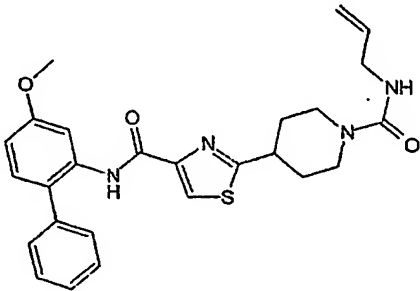
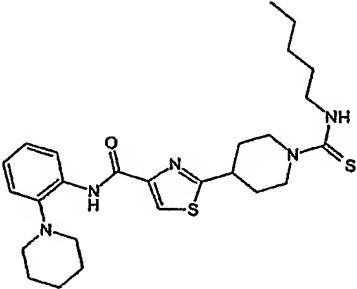
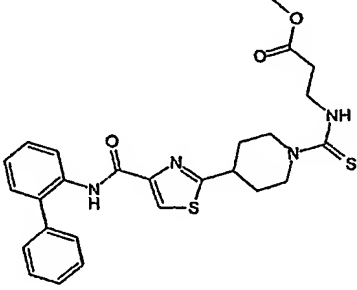
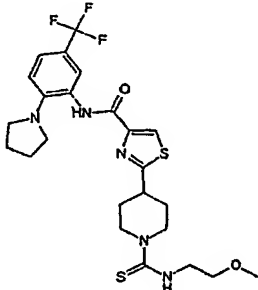
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 432 |  | |
| 433 |  | |
| 434 |  | |
| 435 |  | |

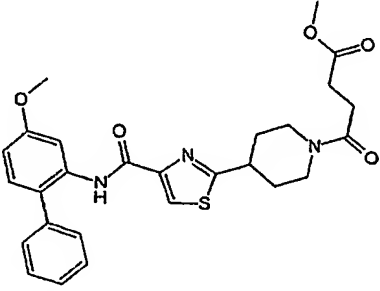
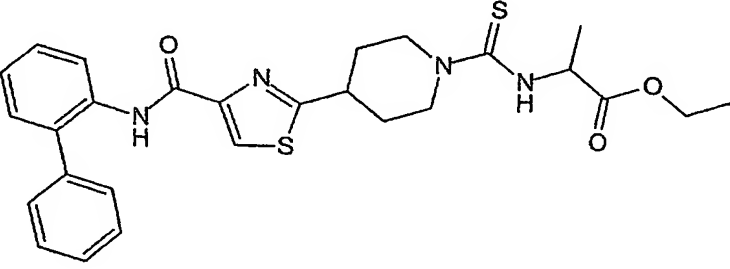
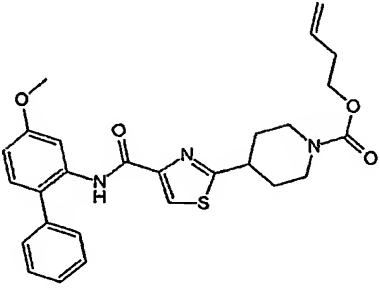
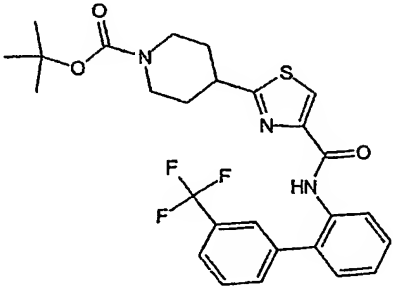
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 436 |  | |
| 437 |  | |
| 438 |  | |
| 439 |  | |

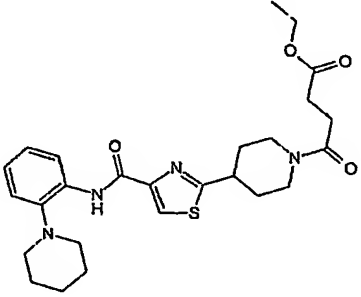
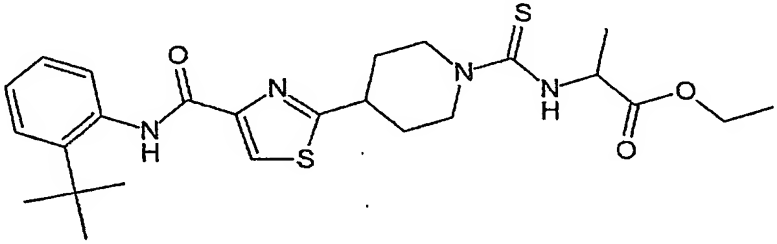
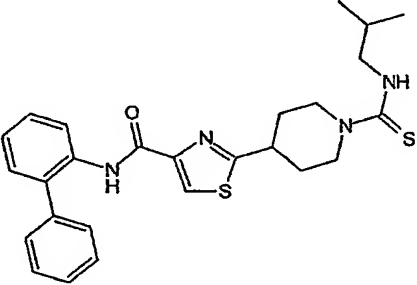
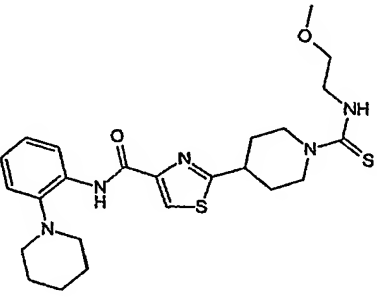
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 440 |  <chem>COCCNC(=O)N1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)n2</chem> | |
| 441 |  <chem>CCCCCNC(=O)N1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3N4CCCC4)n2</chem> | |
| 442 |  <chem>C=CCNC(=O)N1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3N4CCCC4)n2</chem> | |
| 443 |  <chem>CCCCCNC(=O)N1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)n2</chem> | |

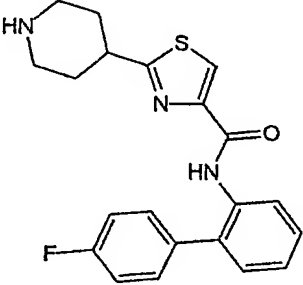
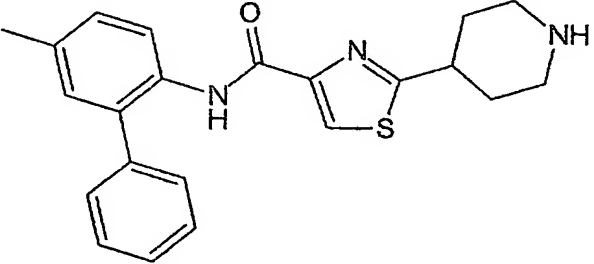
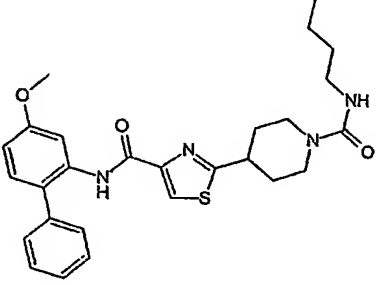
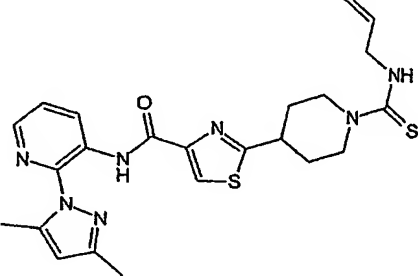
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 444 |  | |
| 445 |  | |
| 446 |  | |
| 447 |  | |

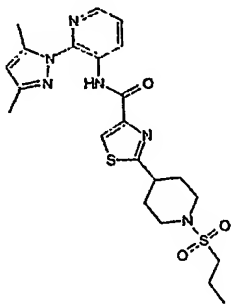
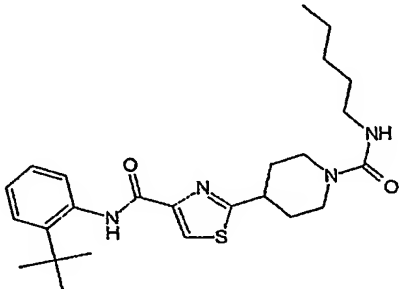
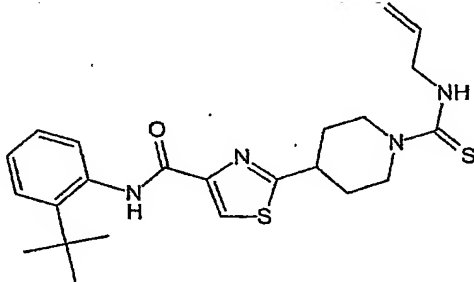
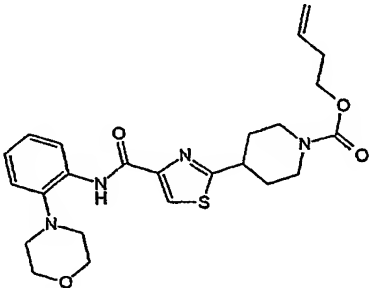
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 448 |  | |
| 449 |  | |
| 450 |  | |
| 451 |  | |

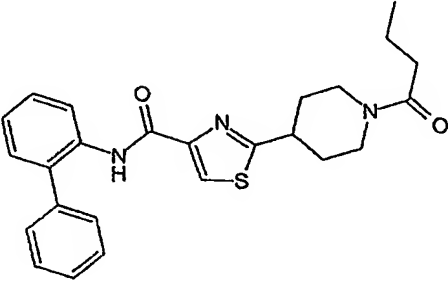
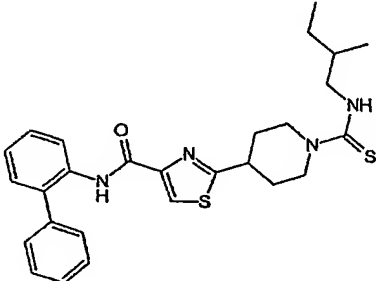
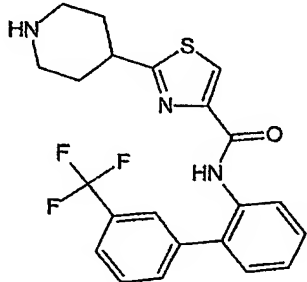
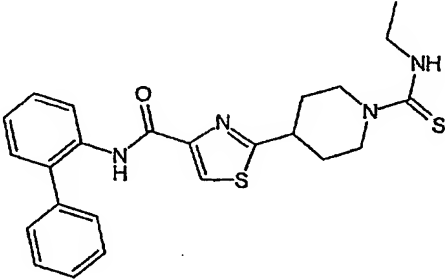
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 452 |  | |
| 453 |  | |
| 454 |  | |
| 455 |  | |

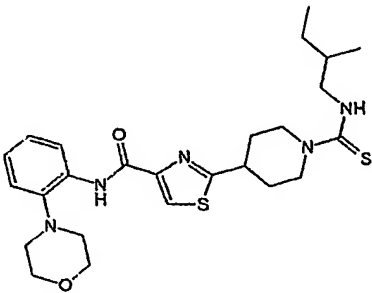
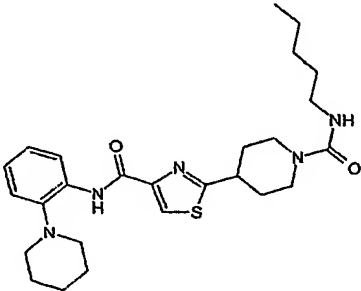
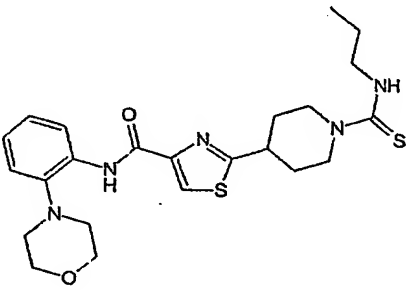
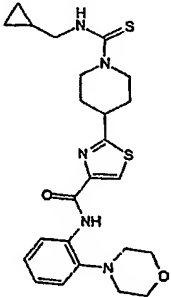
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 456 |  <chem>COC(=O)CCN1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(OC)ccc3-c4ccccc4)cs2</chem> | |
| 457 |  <chem>CCOC(=O)C(C)NC(=S)N1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4)n2</chem> | |
| 458 |  <chem>C=CCOC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(OC)ccc3-c4ccccc4)cs2</chem> | |
| 459 |  <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4)cs2</chem> | |

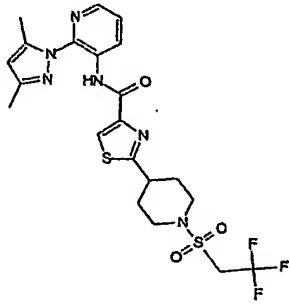
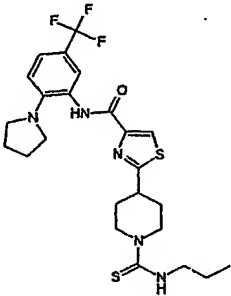
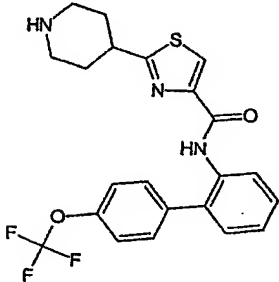
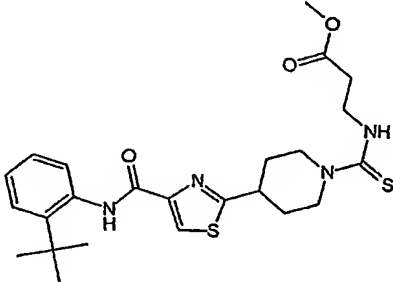
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 460 |  | |
| 461 |  | |
| 462 |  | |
| 463 |  | |

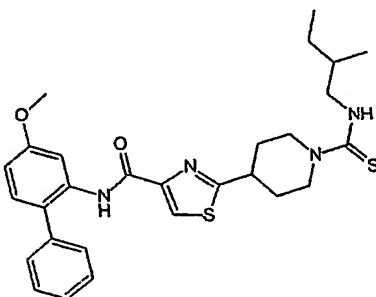
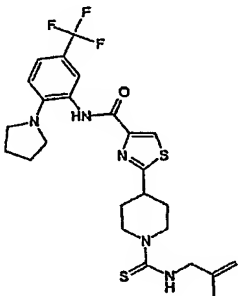
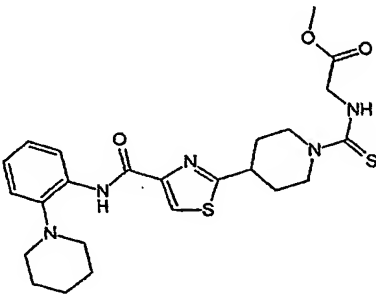
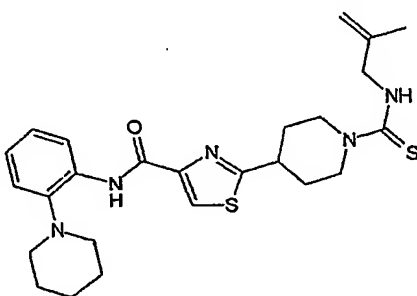
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 464 |  | |
| 465 |  | |
| 466 |  | |
| 467 |  | |

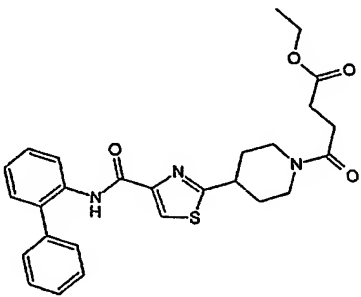
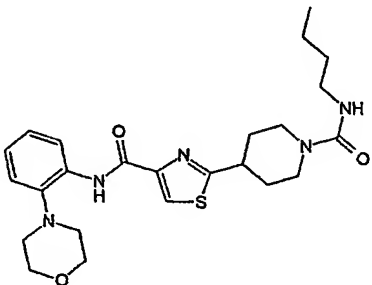
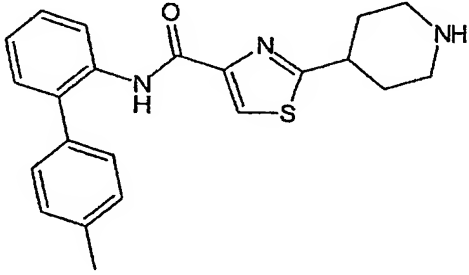
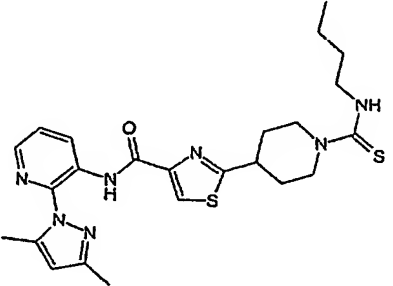
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 468 |  | |
| 469 |  | |
| 470 |  | |
| 471 |  | |

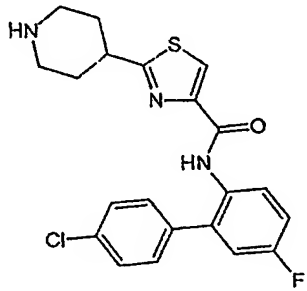
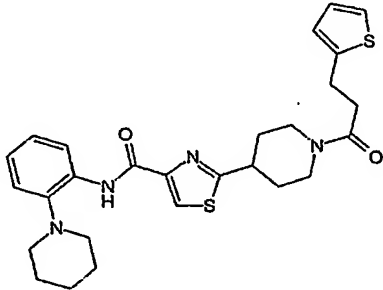
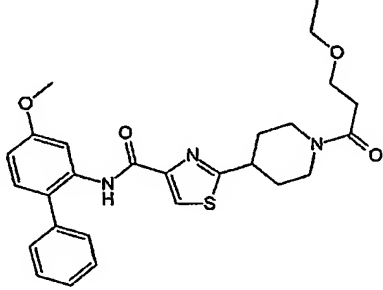
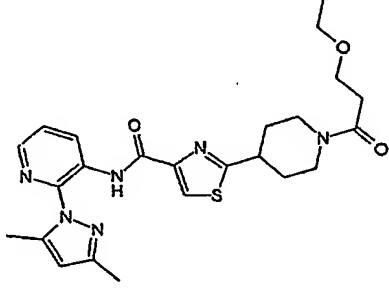
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 472 |  <chem>CCC(=O)N1CCN(C1)c2cc(C3=NC(=C(C=C3)C(=O)Nc4ccccc4-c5ccccc5)S2)cc6ccccc6</chem> | |
| 473 |  <chem>CC(C)NC(=S)N1CCN(C1)c2cc(C3=NC(=C(C=C3)C(=O)Nc4ccccc4-c5ccccc5)S2)cc6ccccc6</chem> | |
| 474 |  <chem>FC1(F)Fc2cc(NC(=O)c3cc(C4=NC(=C(C=C4)N5CCNCC5)S3)ccc6ccccc62)ccc7ccccc7</chem> | |
| 475 |  <chem>CC(C)NC(=S)N1CCN(C1)c2cc(C3=NC(=C(C=C3)C(=O)Nc4ccccc4-c5ccccc5)S2)cc6ccccc6</chem> | |

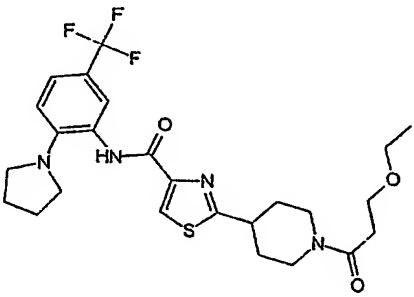
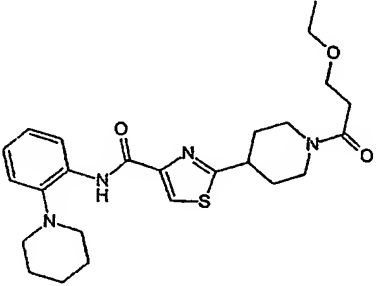
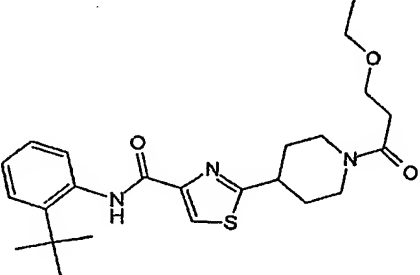
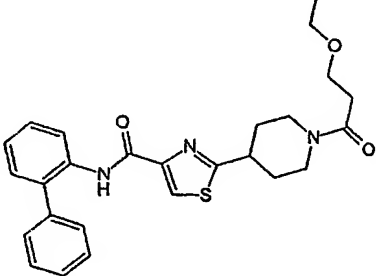
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 476 |  | |
| 477 |  | |
| 478 |  | |
| 479 |  | |

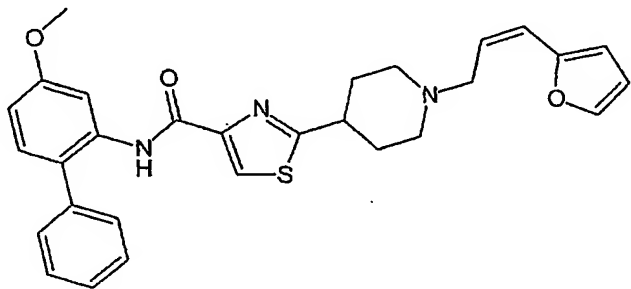
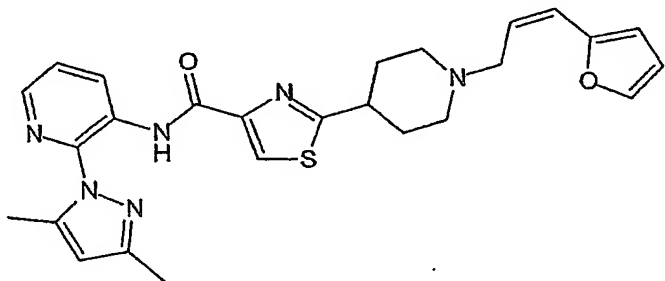
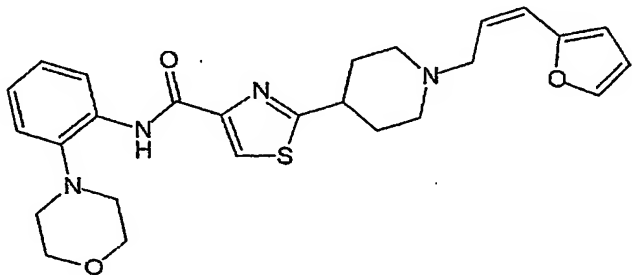
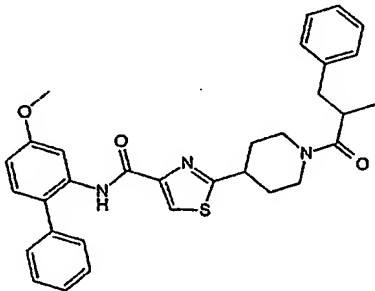
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 480 |  | |
| 481 |  | |
| 482 |  | |
| 483 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 484 |  | |
| 485 |  | |
| 486 |  | |
| 487 |  | |

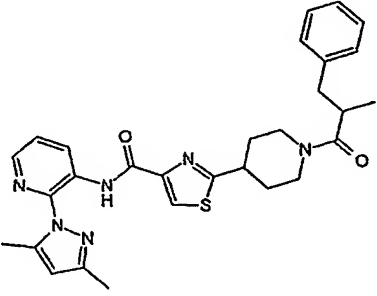
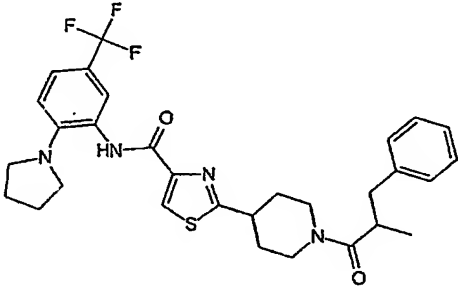
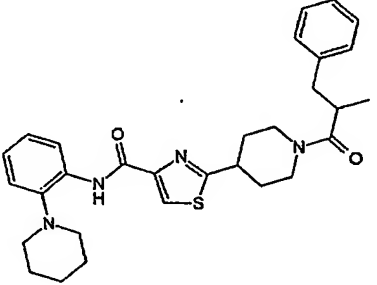
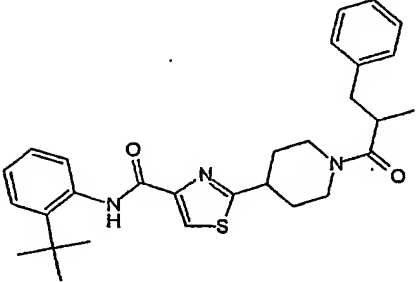
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 488 |  | |
| 489 |  | |
| 490 |  | |
| 491 |  | |

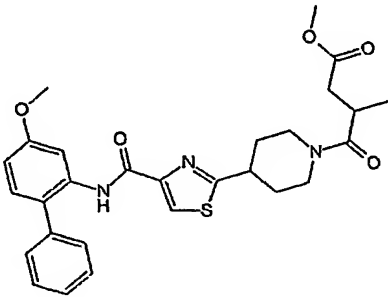
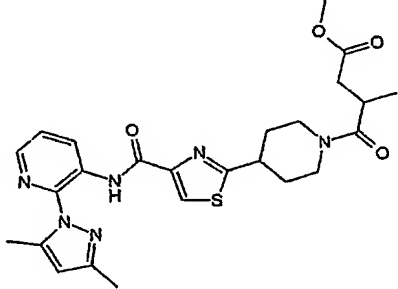
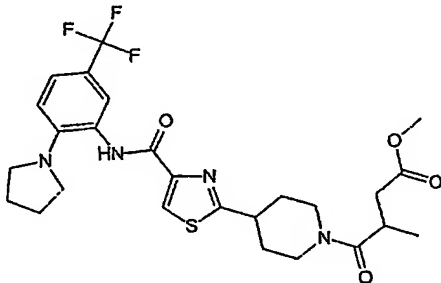
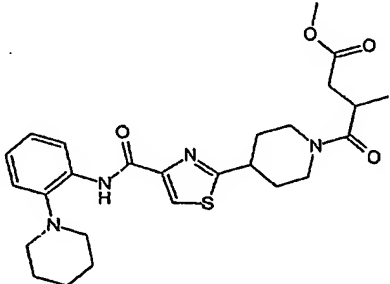
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 492 |  | |
| 493 |  | |
| 494 |  | |
| 495 |  | |

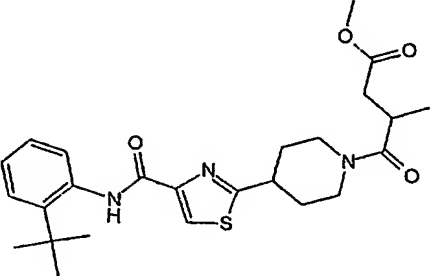
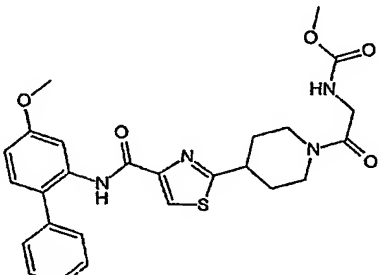
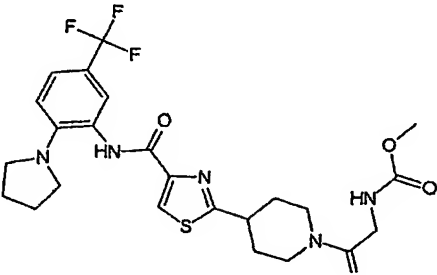
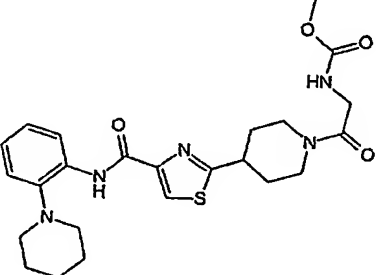
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 496 |  | |
| 497 |  | |
| 498 |  | |
| 499 |  | |

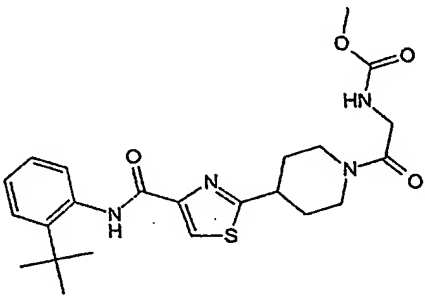
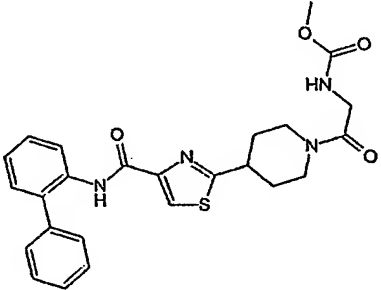
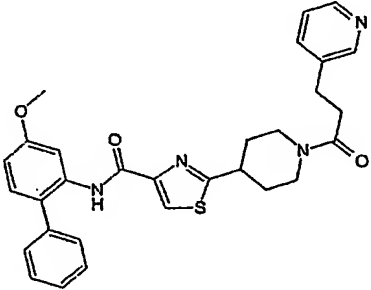
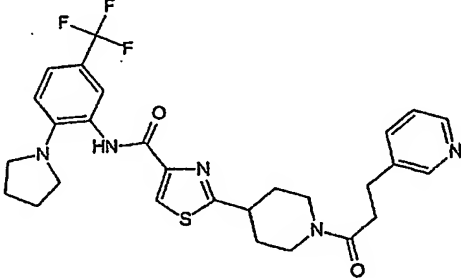
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 500 |  | |
| 501 |  | |
| 502 |  | |
| 503 |  | |

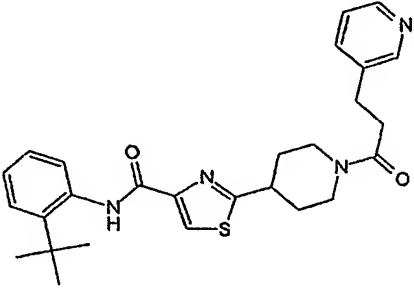
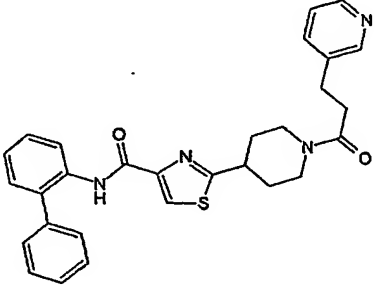
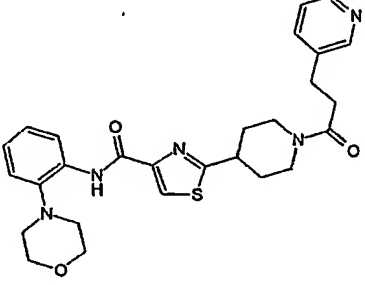
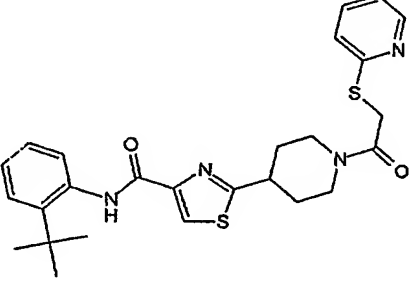


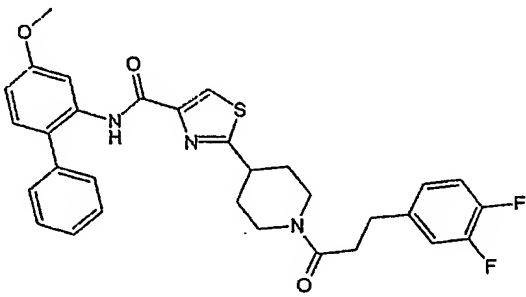
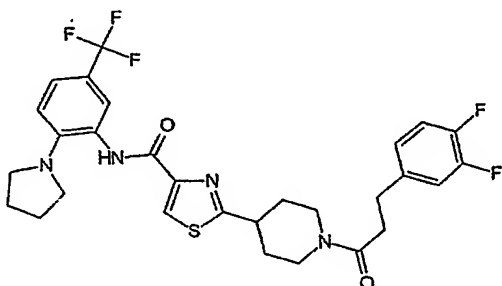
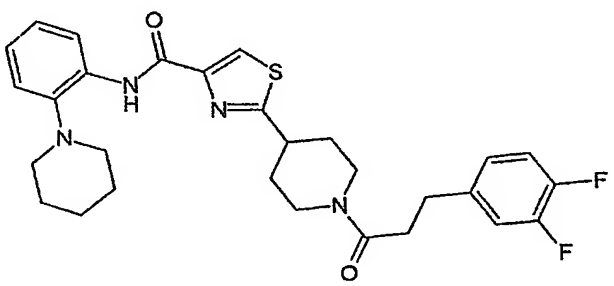
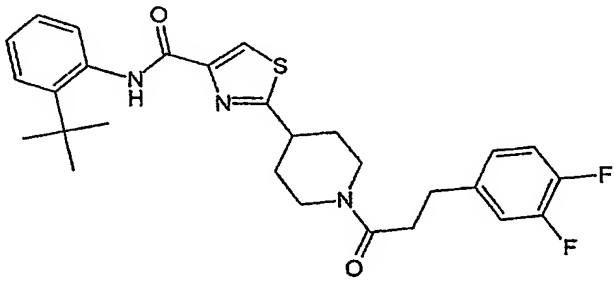
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 504 |  | |
| 505 |  | |
| 506 |  | |
| 507 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 508 |  | |
| 509 |  | |
| 510 |  | |
| 511 |  | |

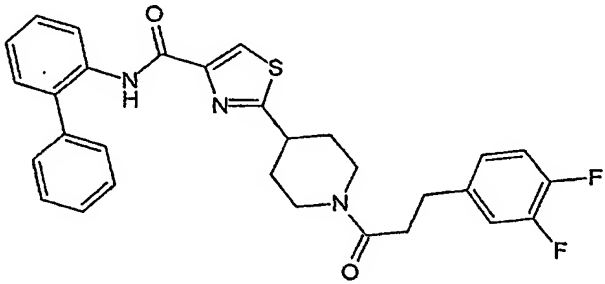
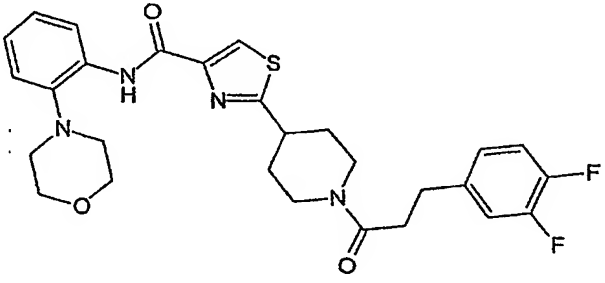
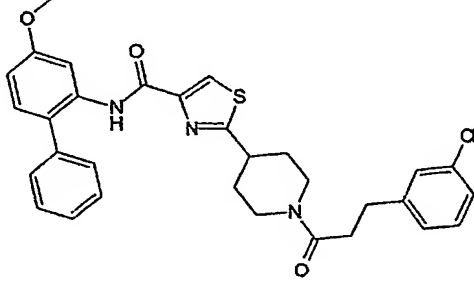
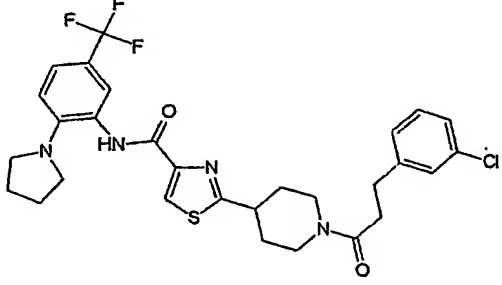
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 512 |  | |
| 513 |  | |
| 514 |  | |
| 515 |  | |

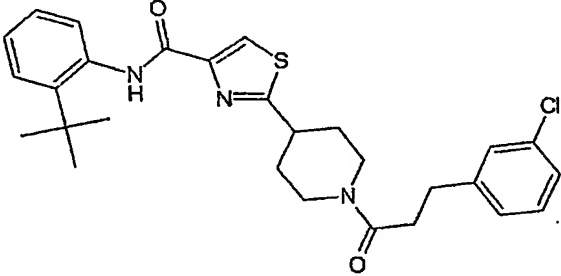
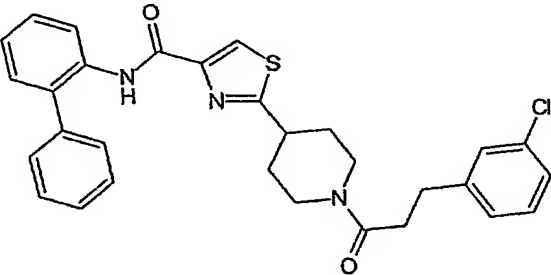
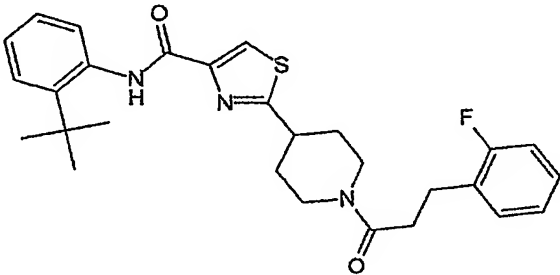
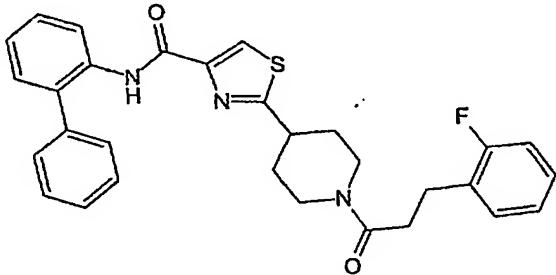
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 516 |  | |
| 517 |  | |
| 518 |  | |
| 519 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 520 |  | |
| 521 |  | |
| 522 |  | |
| 523 |  | |

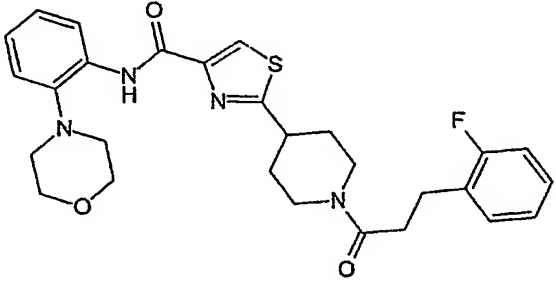
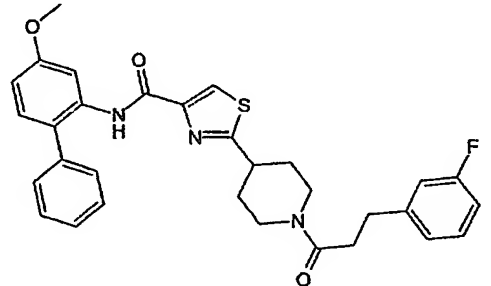
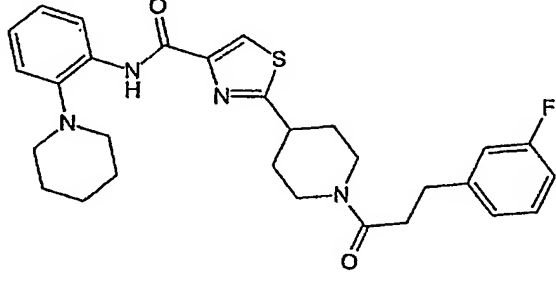
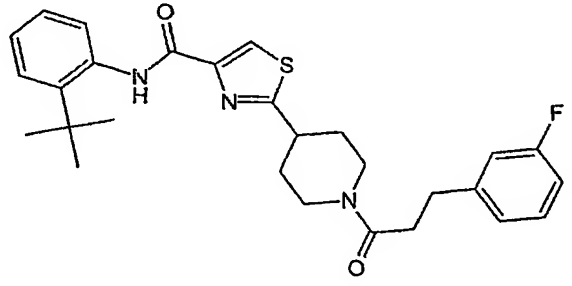
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 524 |  | |
| 525 |  | |
| 526 |  | |
| 527 |  | |

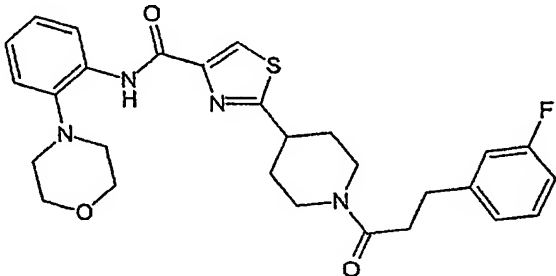
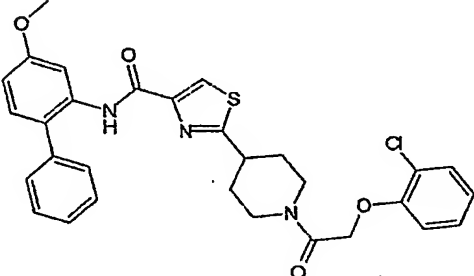
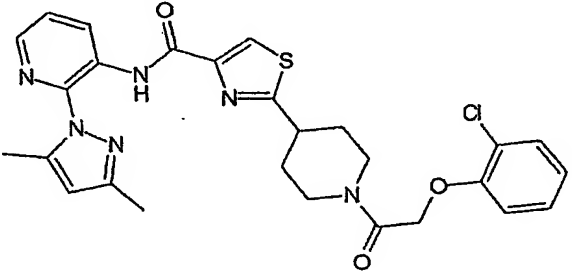
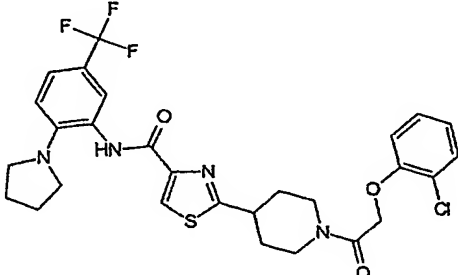


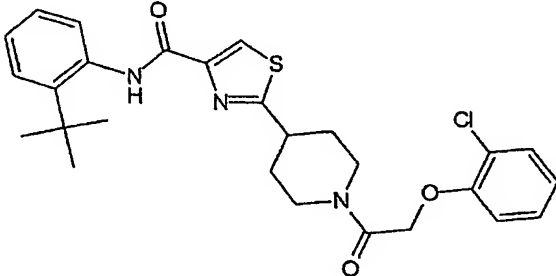
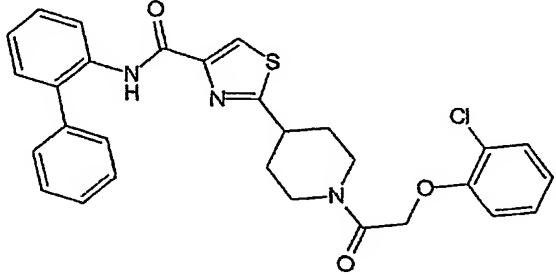
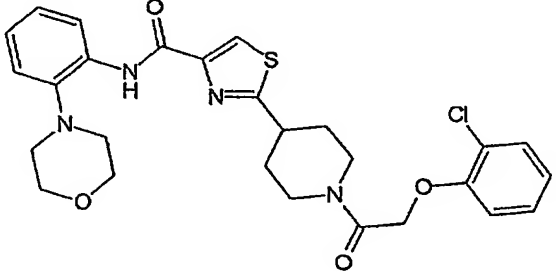
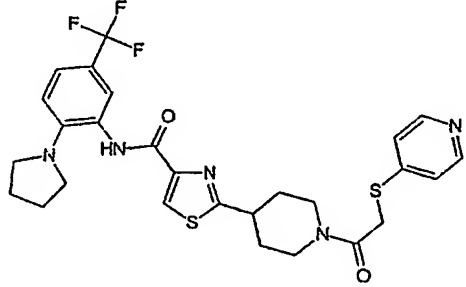
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 528 |  | |
| 529 |  | |
| 530 |  | |
| 531 |  | |

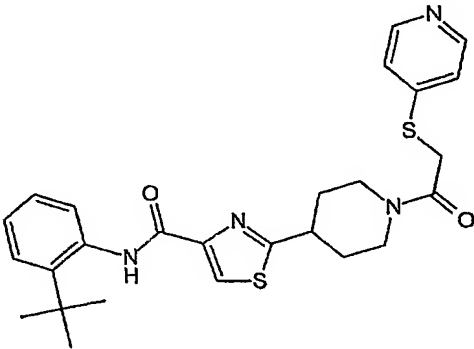
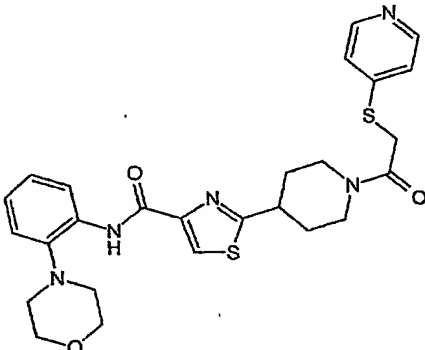
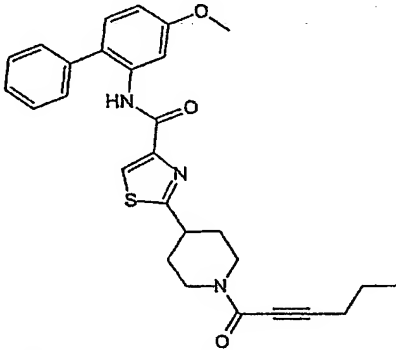
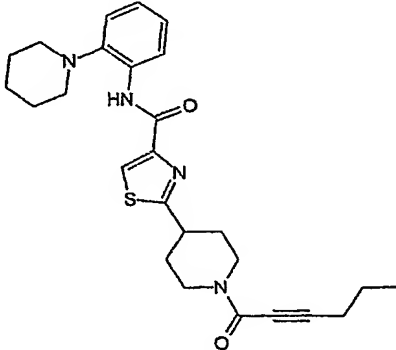
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 532 |  | |
| 533 |  | |
| 534 |  | |
| 535 |  | |



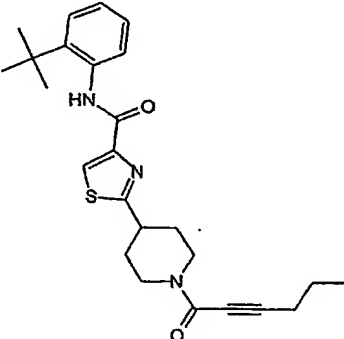
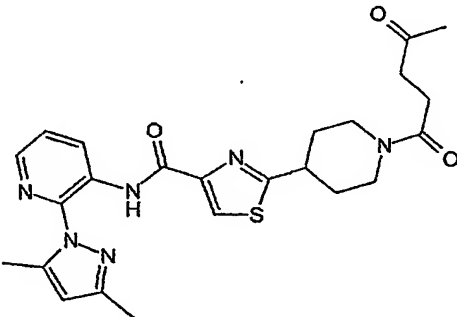
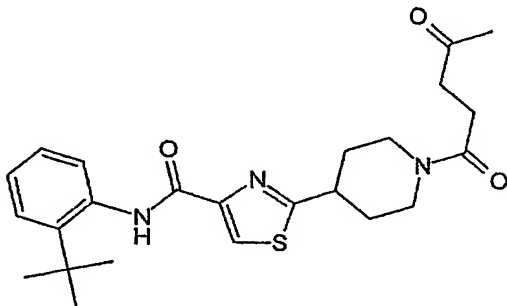
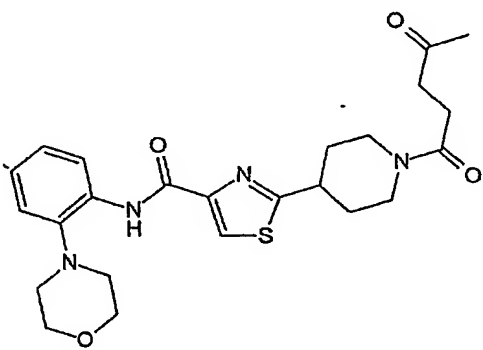
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 536 |  <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)CCc2ccc(F)cc2</chem> <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)c2nc(s2)C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4</chem> | |
| 537 |  <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)CCc2ccc(F)cc2</chem> <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccccc2C(=O)c3nc(s3)C(=O)Nc4ccccc4N5CCOCC5</chem> | |
| 538 |  <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)CCc2ccc(F)cc2</chem> <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)c2nc(s2)C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4</chem> | |
| 539 |  <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)CCc2ccc(F)cc2</chem> <chem>CC(C)(C)c1ccccc1C(=O)Nc2ccccc2C(=O)c3nc(s3)C(=O)Nc4ccccc4N5CCOCC5</chem> | |

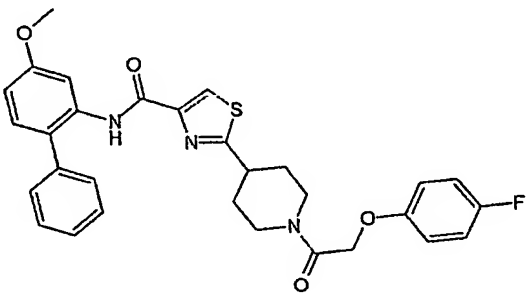
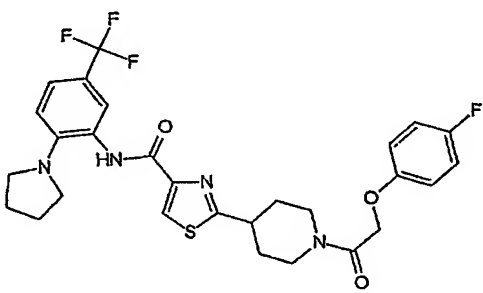
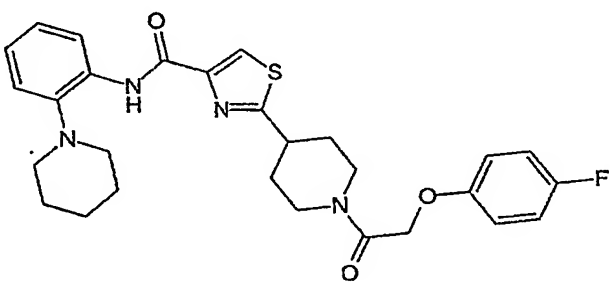
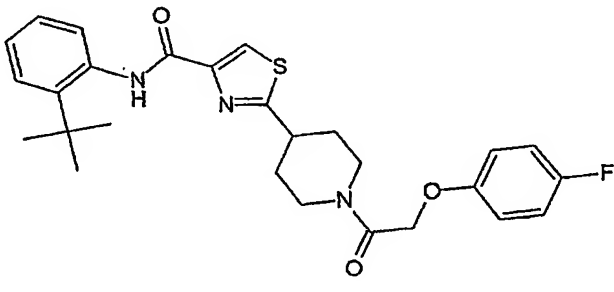
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 540 |  | |
| 541 |  | |
| 542 |  | |
| 543 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 544 |  | |
| 545 |  | |
| 546 |  | |
| 547 |  | |

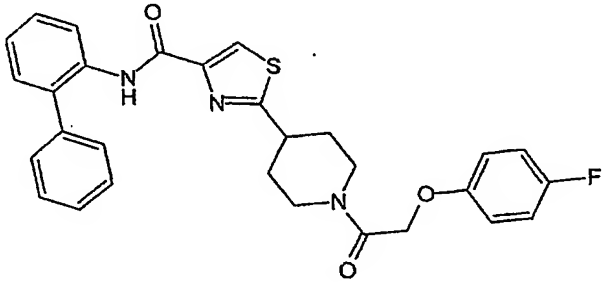
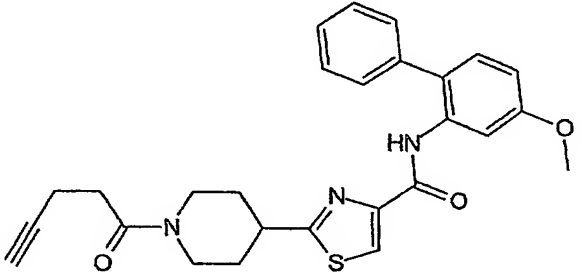
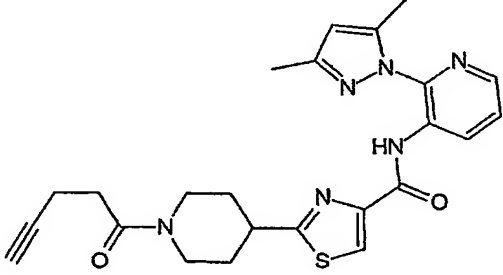
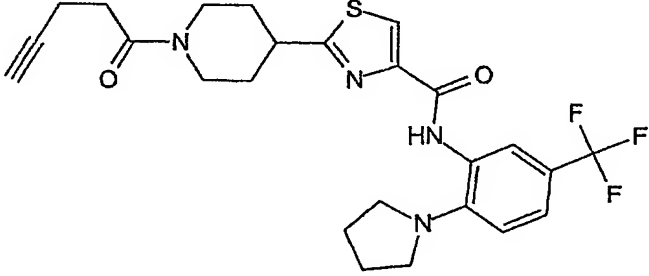
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 548 |  | |
| 549 |  | |
| 550 |  | |
| 551 |  | |

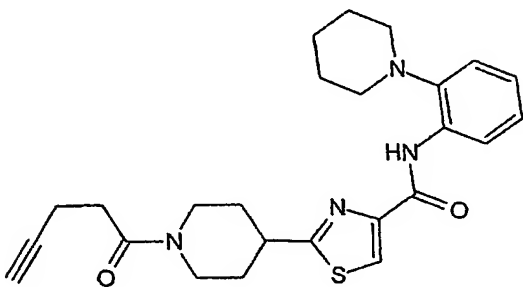
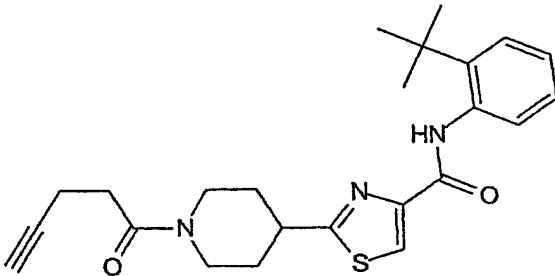
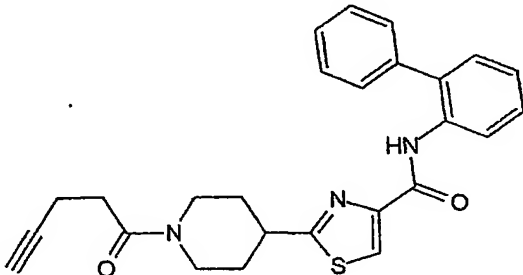
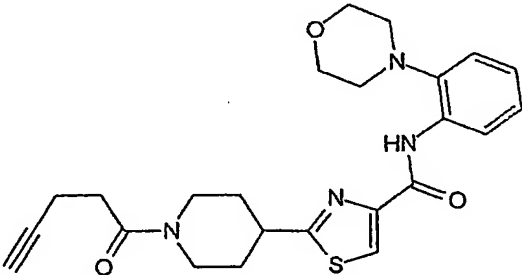


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 552 |  | |
| 553 |  | |
| 554 |  | |
| 555 |  | |

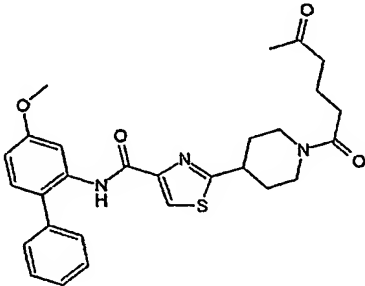
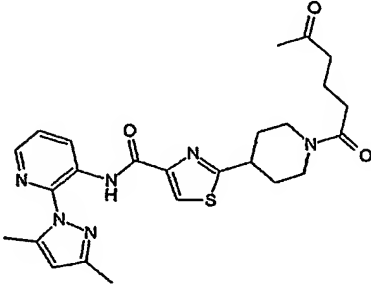
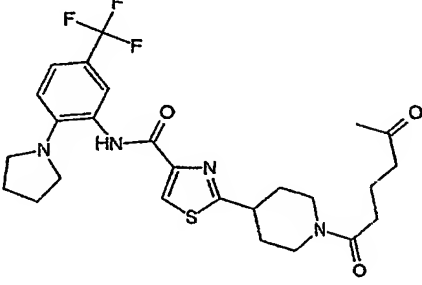
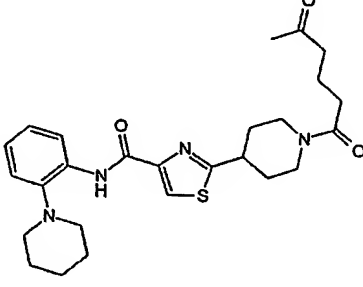
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 556 |  | |
| 557 |  | |
| 558 |  | |
| 559 |  | |

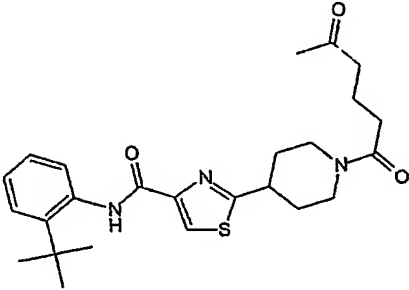
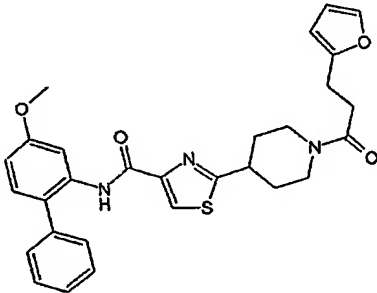
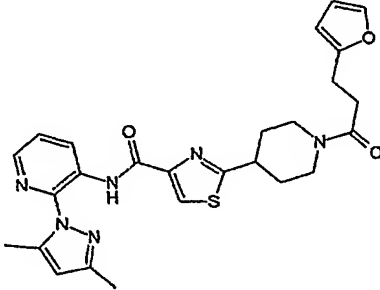
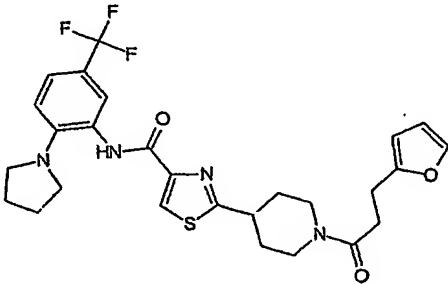


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 560 |  | |
| 561 |  | |
| 562 |  | |
| 563 |  | |

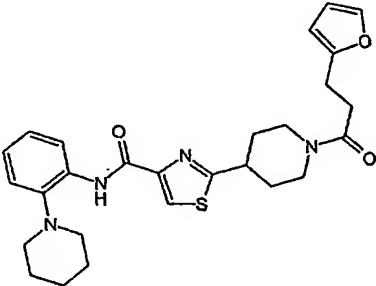
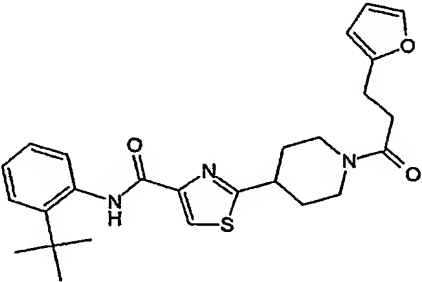
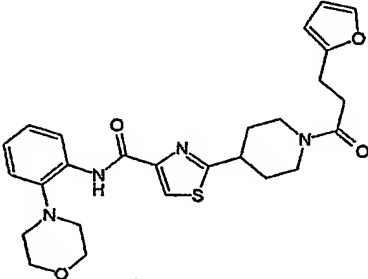
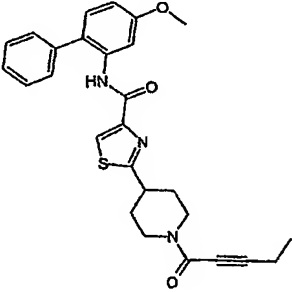
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 564 |  | |
| 565 |  | |
| 566 |  | |
| 567 |  | |

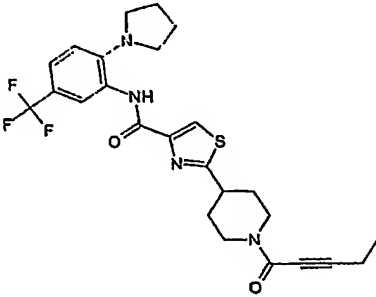
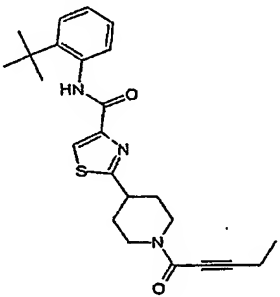
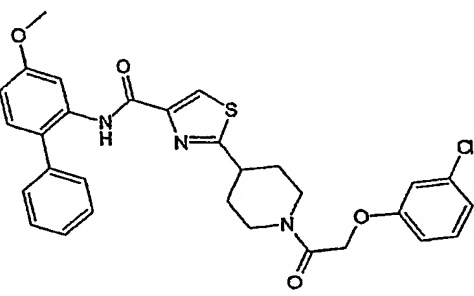
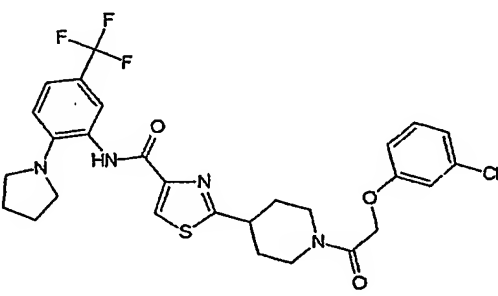


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 568 |  | |
| 569 |  | |
| 570 |  | |
| 571 |  | |

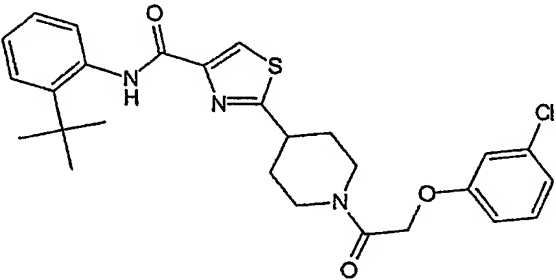
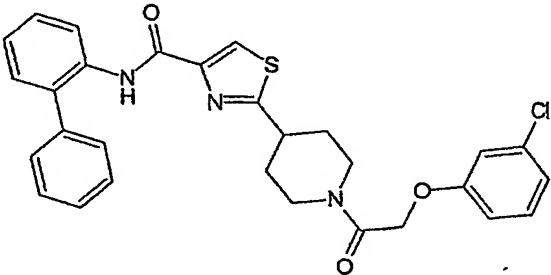
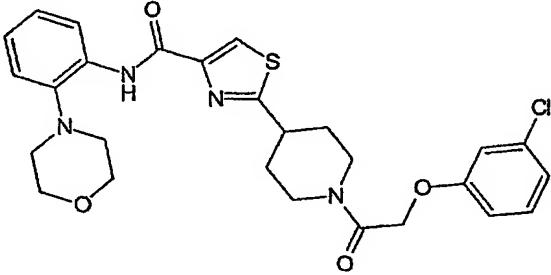
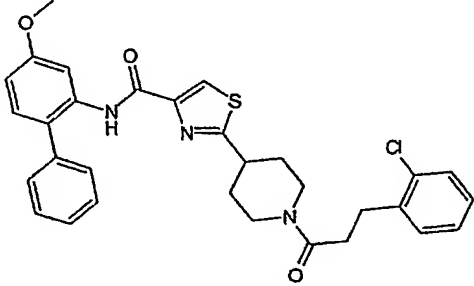
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 572 |  | |
| 573 |  | |
| 574 |  | |
| 575 |  | |

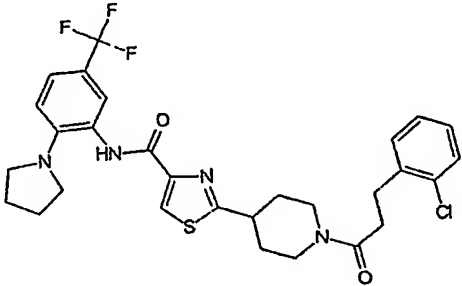
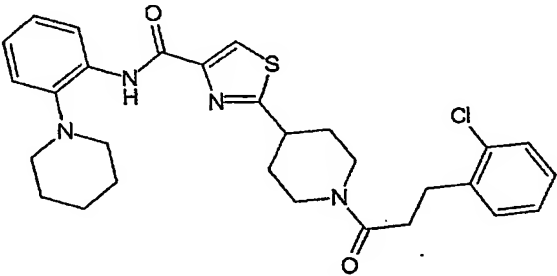
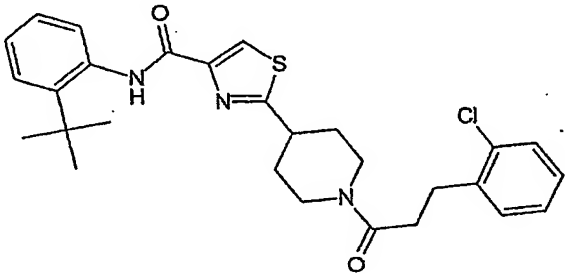
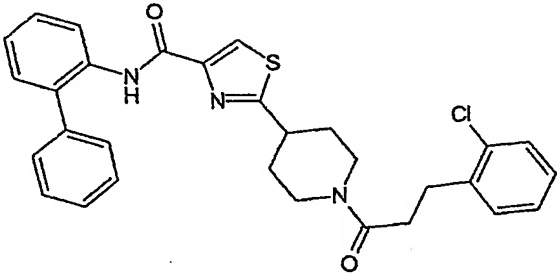


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 576 |  | |
| 577 |  | |
| 578 |  | |
| 579 |  | |

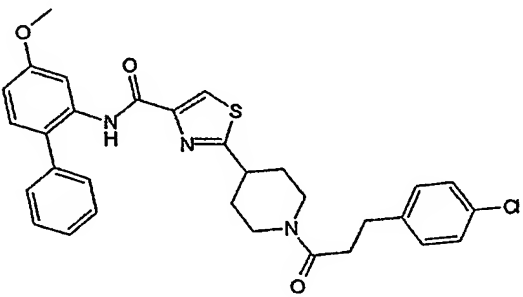
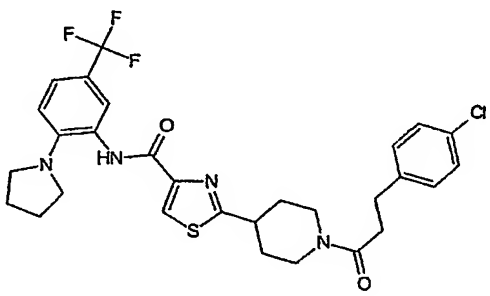
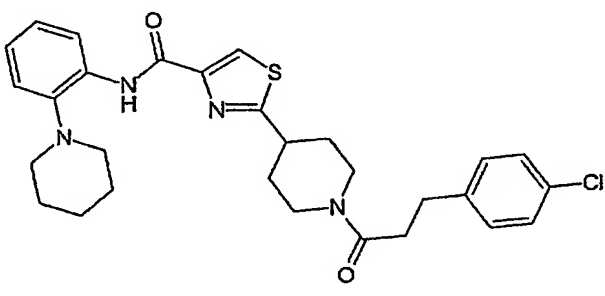
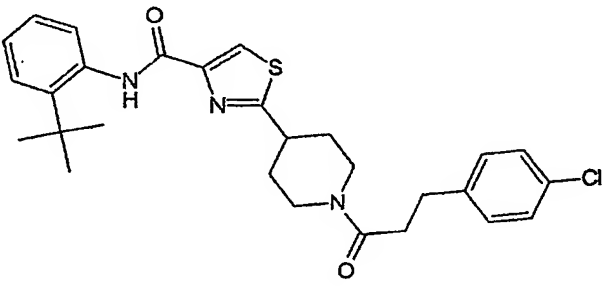
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 580 |  | |
| 581 |  | |
| 582 |  | |
| 583 |  | |

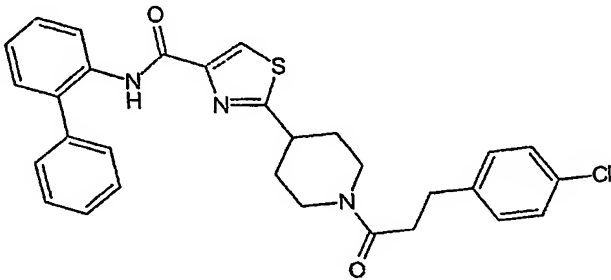
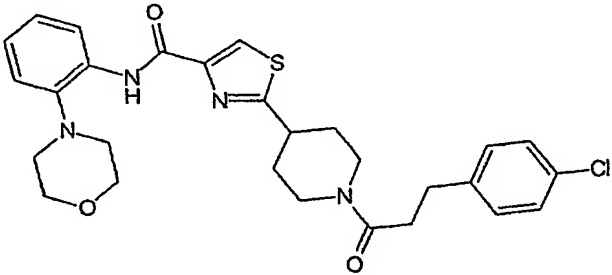
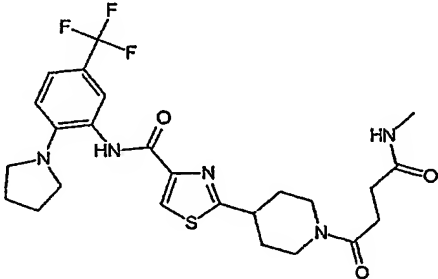
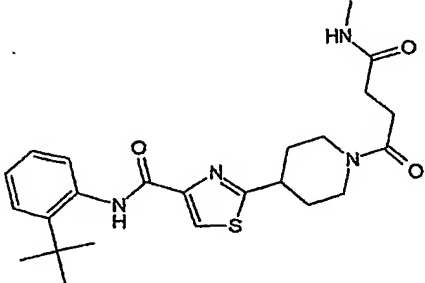


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 584 |  | |
| 585 |  | |
| 586 |  | |
| 587 |  | |

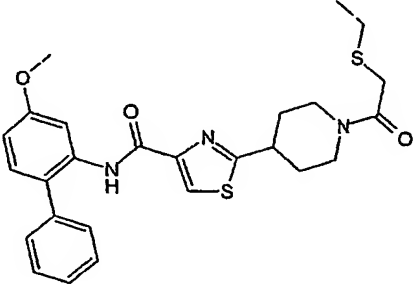
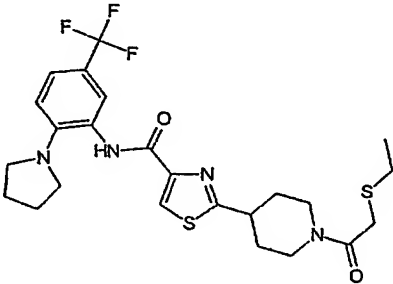
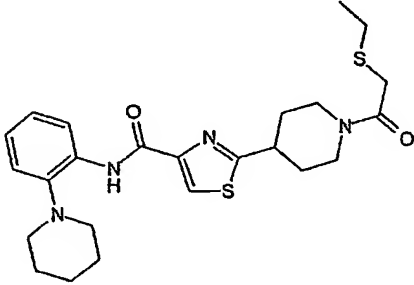
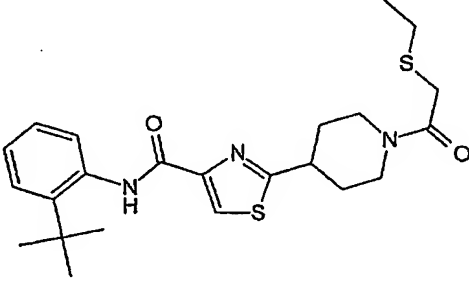
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 588 |  | |
| 589 |  | |
| 590 |  | |
| 591 |  | |

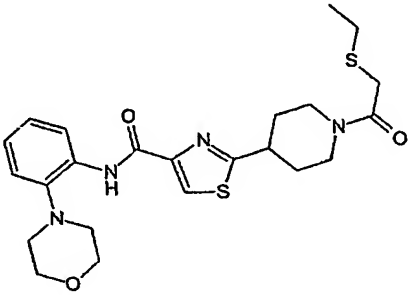
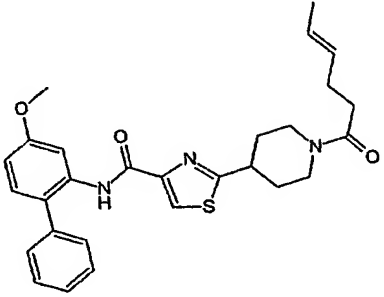
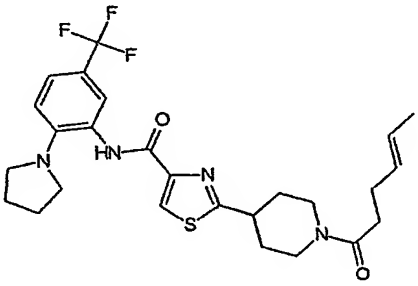
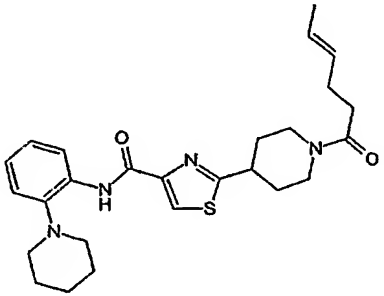


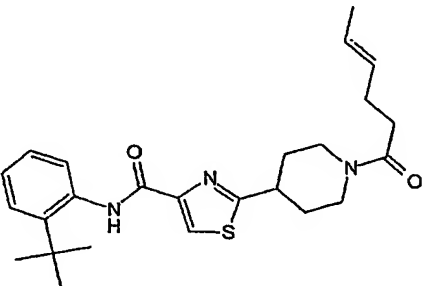
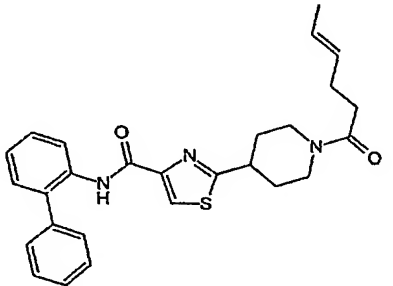
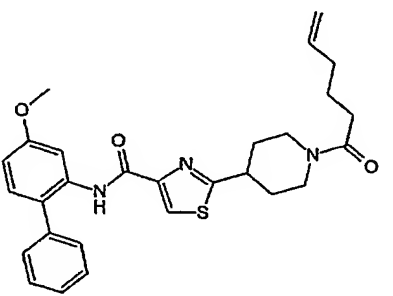
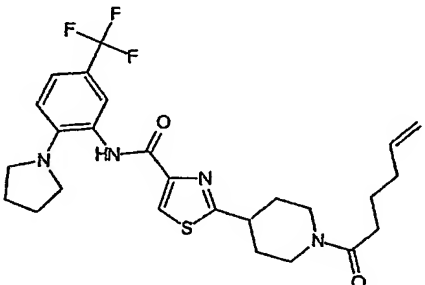
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 592 |  <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)c2nc(s2)C3CCN(C3)C(=O)CCc4ccc(Cl)cc4</chem> | |
| 593 |  <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)NC(=O)c2nc(s2)C3CCN(C3)C(=O)CCc4ccc(Cl)cc4</chem> | |
| 594 |  <chem>c1ccccc1N2CCCCC2NC(=O)c3nc(s3)C4CCN(C4)C(=O)CCc5ccc(Cl)cc5</chem> | |
| 595 |  <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)NC(=O)c2nc(s2)C3CCN(C3)C(=O)CCc4ccc(Cl)cc4</chem> | |

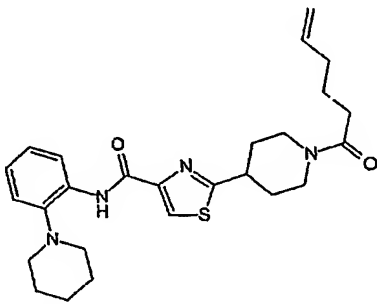
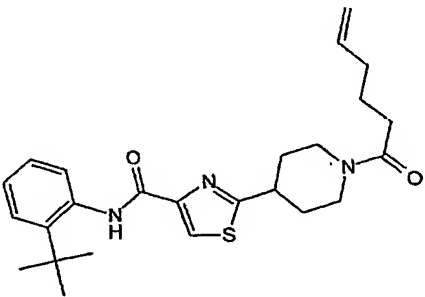
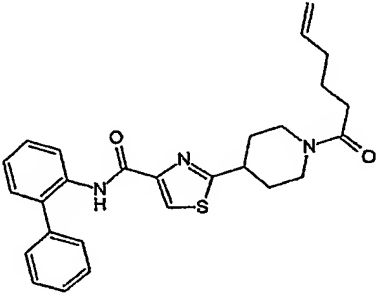
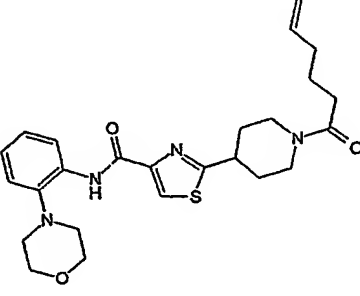
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 596 |  | |
| 597 |  | |
| 598 |  | |
| 599 |  | |



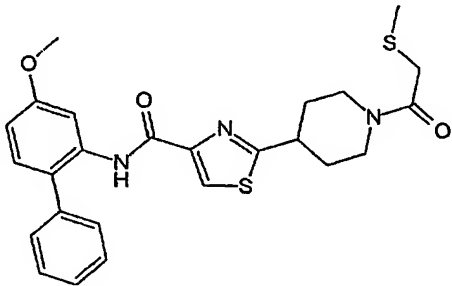
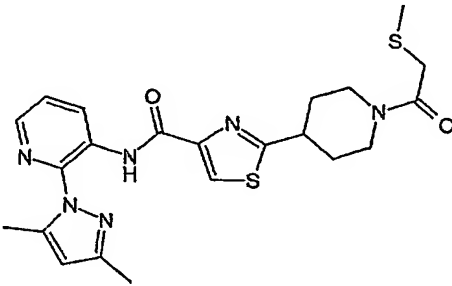
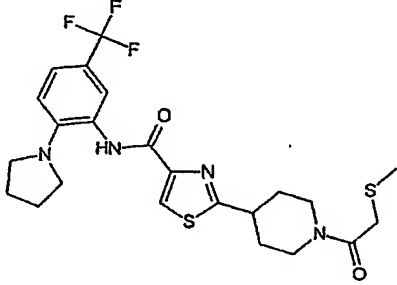
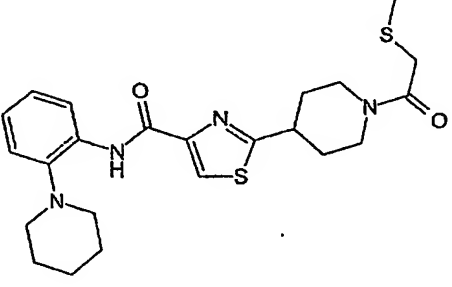
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 600 |  | |
| 601 |  | |
| 602 |  | |
| 603 |  | |

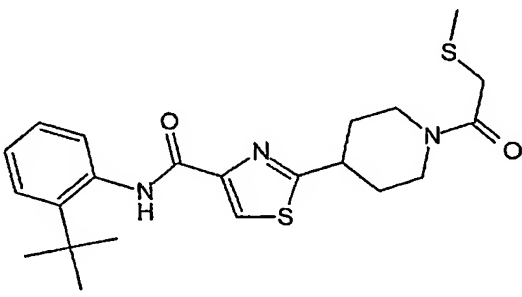
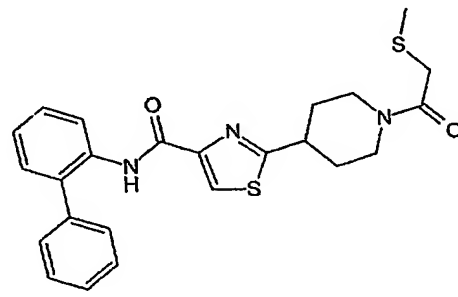
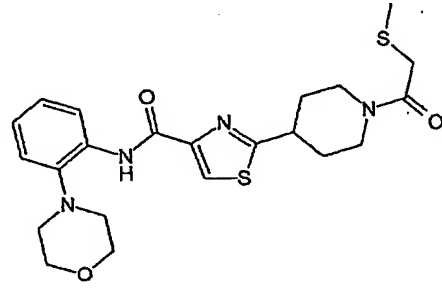
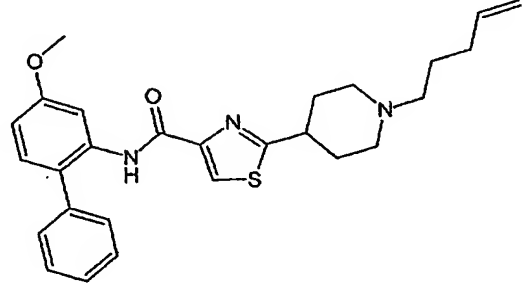
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 604 |  | |
| 605 |  | |
| 606 |  | |
| 607 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 608 |  <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)NC(=O)c2cc(sc2C3CCN(CC3)C(=O)C/C=C/C)C4=CC=CC=C4</chem> | |
| 609 |  <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(sc2C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4)</chem> | |
| 610 |  <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(sc2C(=O)Nc3cc(OC)ccc3-c4ccccc4)</chem> | |
| 611 |  <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(sc2C(=O)Nc3ccc(cc3N4CCCC4)C(F)(F)F)</chem> | |

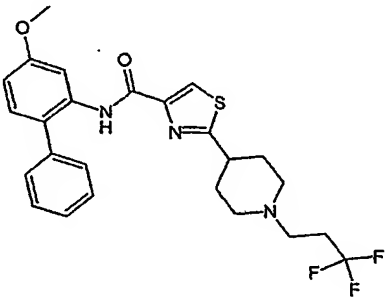
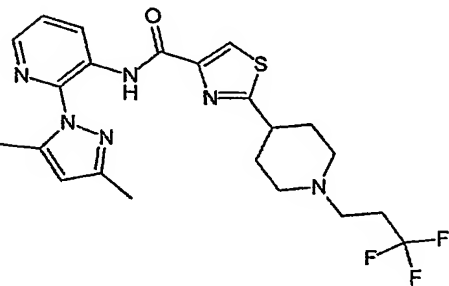
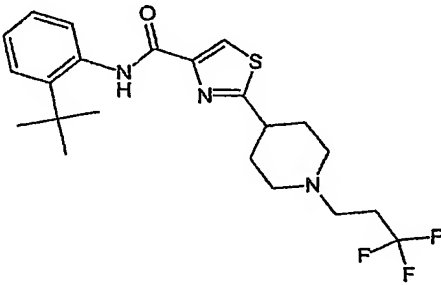
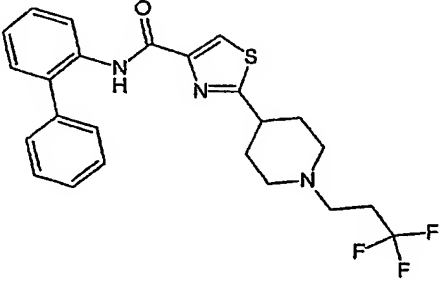
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 612 |  | |
| 613 |  | |
| 614 |  | |
| 615 |  | |

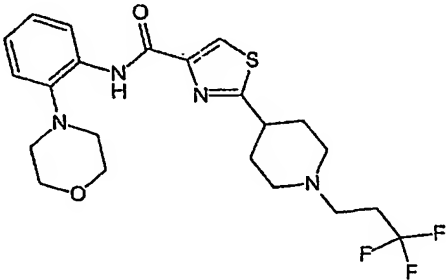
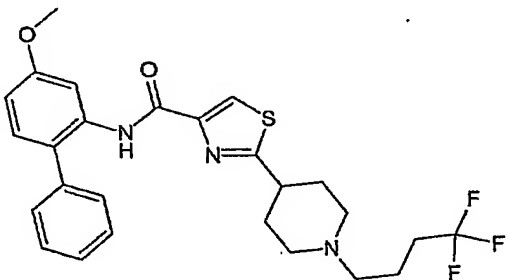
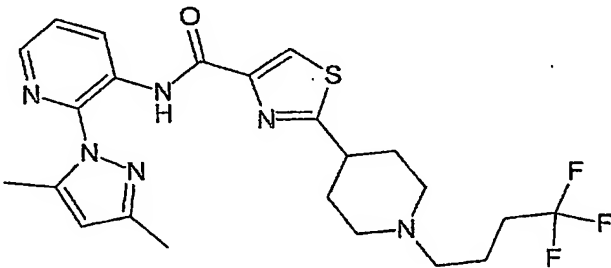
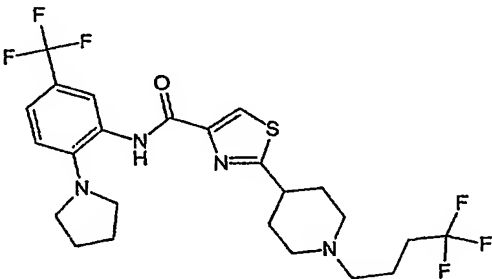


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 616 |  | |
| 617 |  | |
| 618 |  | |
| 619 |  | |

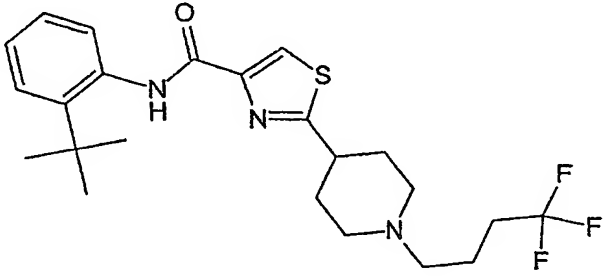
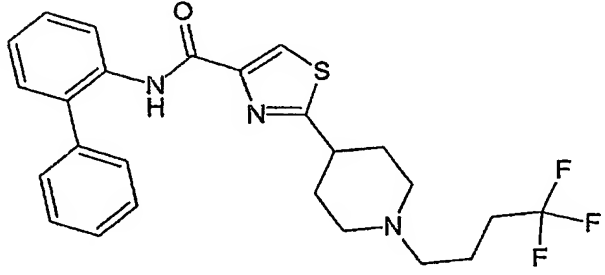
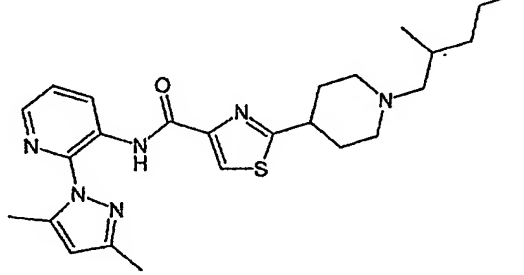
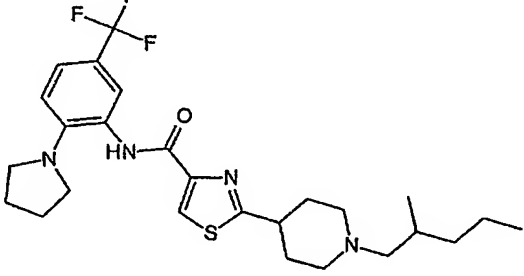
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 620 |  | |
| 621 |  | |
| 622 |  | |
| 623 |  | |

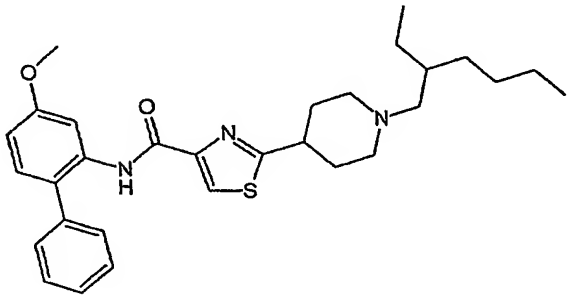
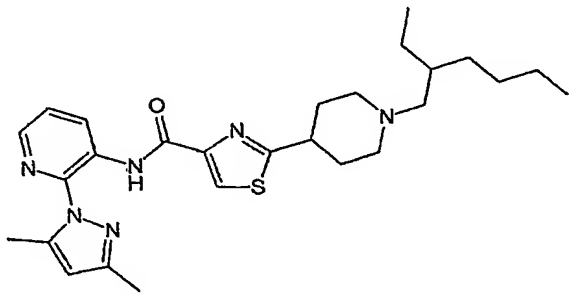
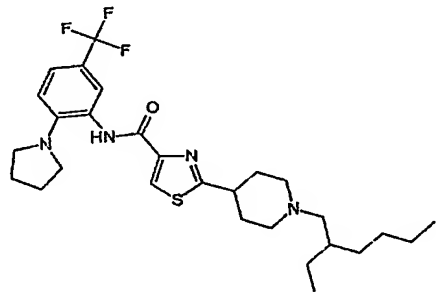
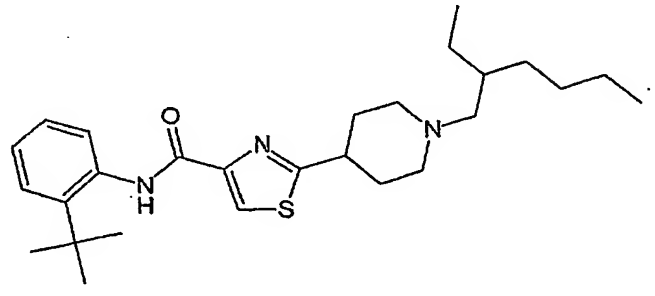


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 624 |  | |
| 625 |  | |
| 626 |  | |
| 627 |  | |

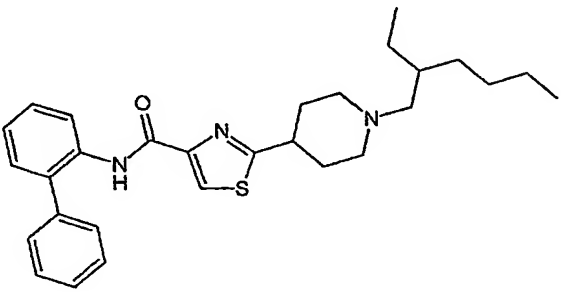
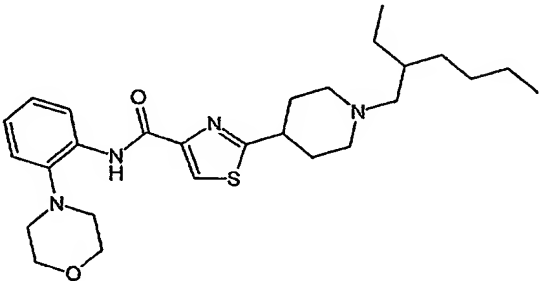
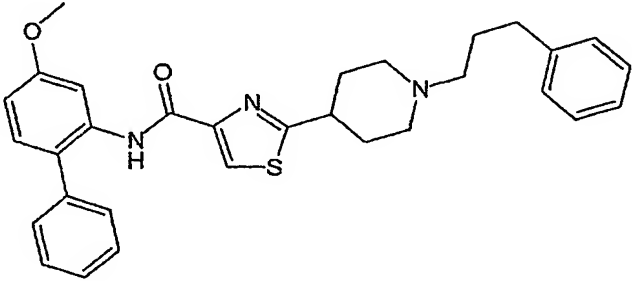
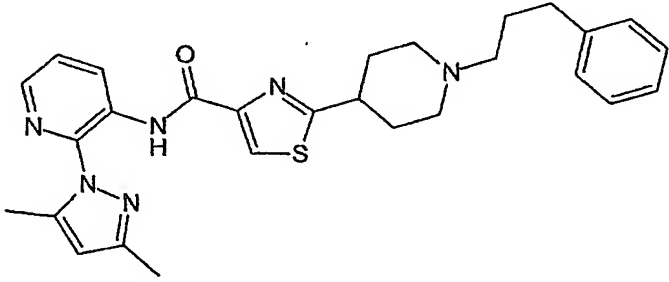
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 628 |  | |
| 629 |  | |
| 630 |  | |
| 631 |  | |

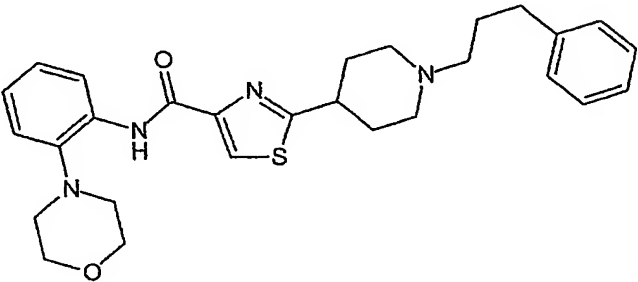
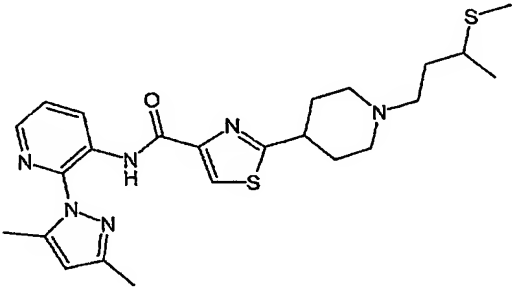
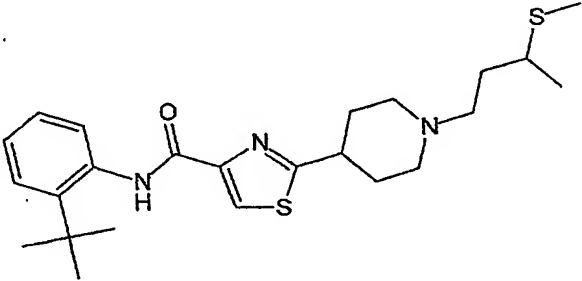
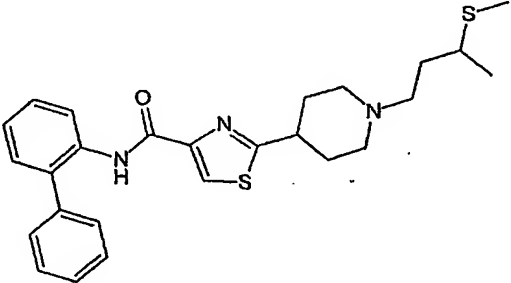


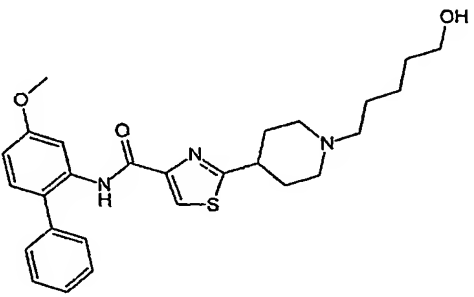
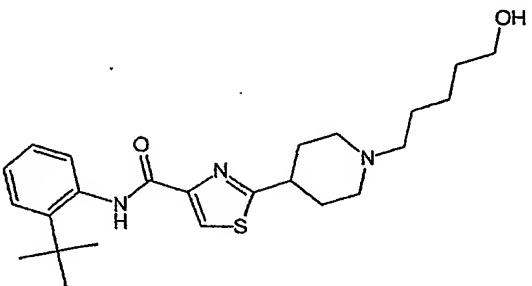
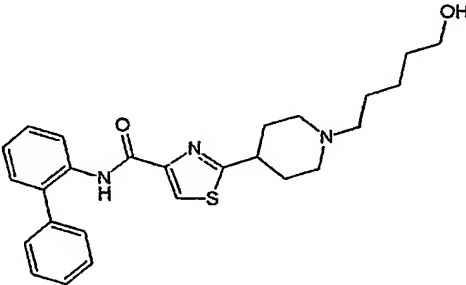
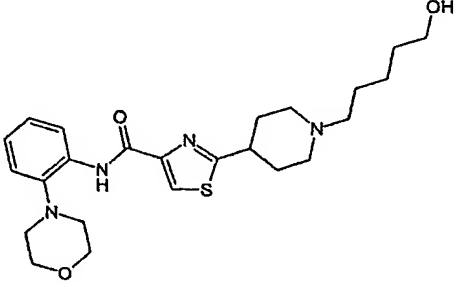
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 632 |  | |
| 633 |  | |
| 634 |  | |
| 635 |  | |

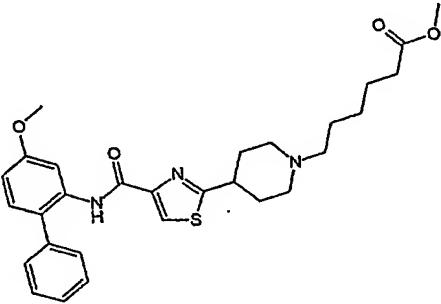
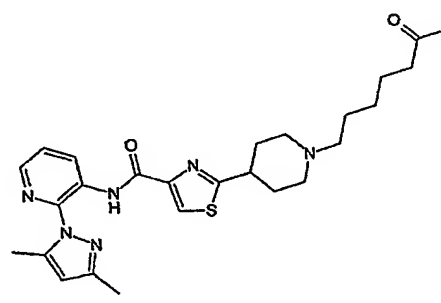
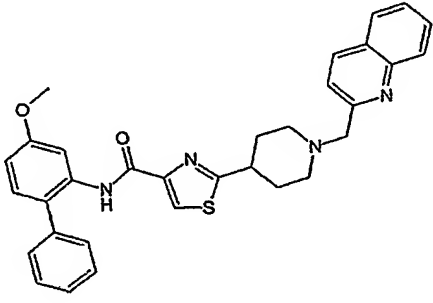
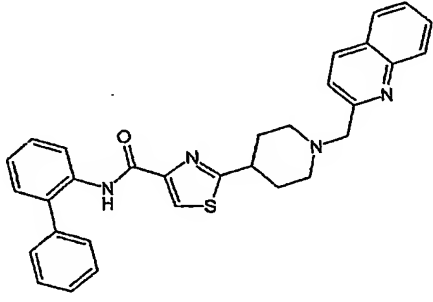
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 636 |  | |
| 637 |  | |
| 638 |  | |
| 639 |  | |

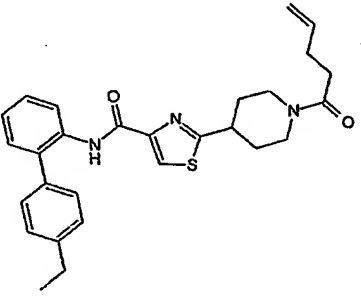
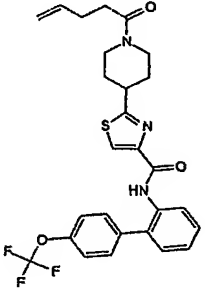
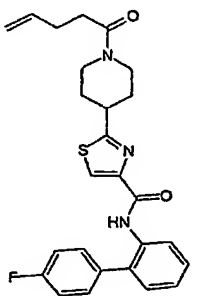
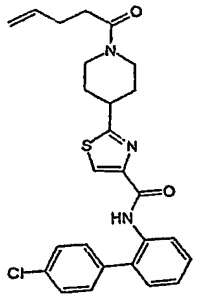


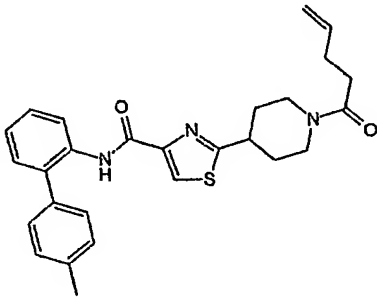
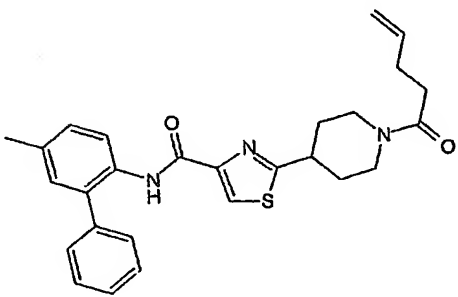
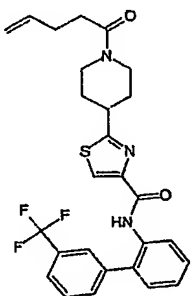
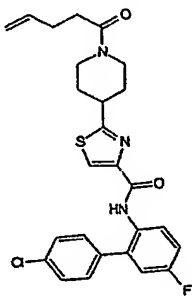
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 640 |  | |
| 641 |  | |
| 642 |  | |
| 643 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 644 |  | |
| 645 |  | |
| 646 |  | |
| 647 |  | |

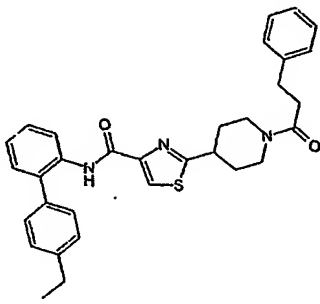
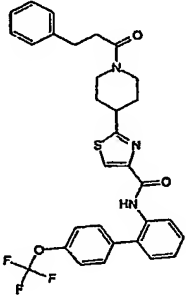
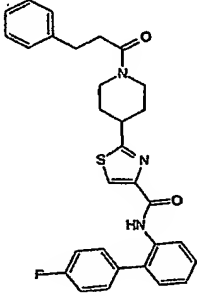
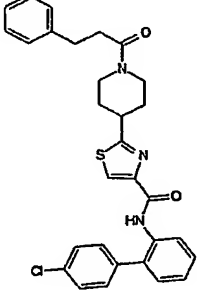
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 648 |  <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem> | |
| 649 |  <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem> | |
| 650 |  <chem>c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem> | |
| 651 |  <chem>C1CCN(C1)c2ccccc2NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem> | |

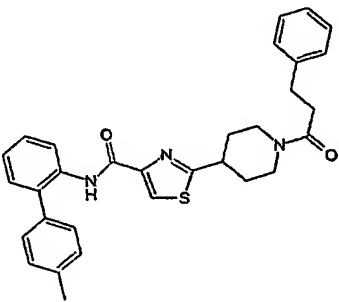
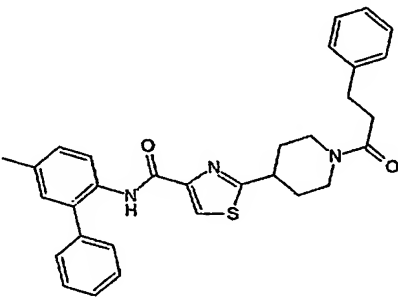
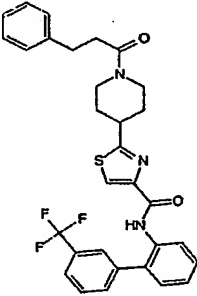
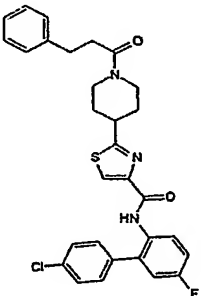
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 652 |  | |
| 653 |  | |
| 654 |  | |
| 655 |  | |

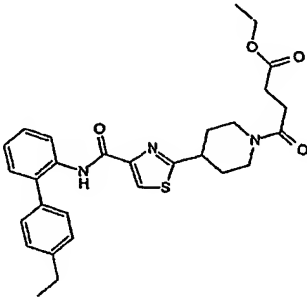
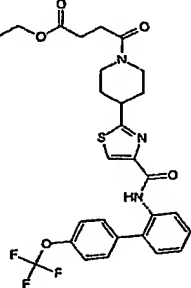
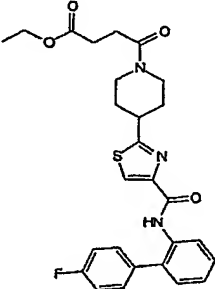
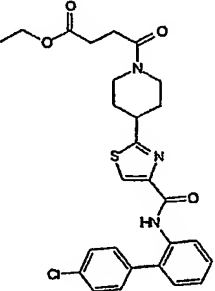
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 656 |  | |
| 657 |  | |
| 658 |  | |
| 659 |  | |

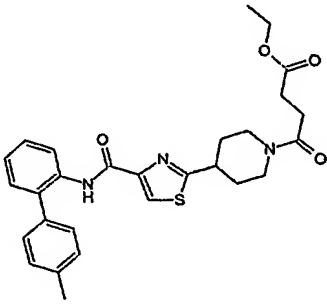
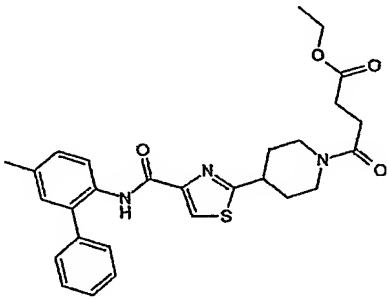
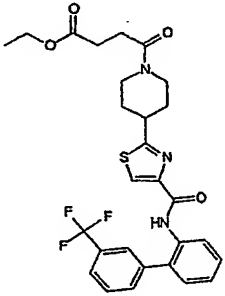
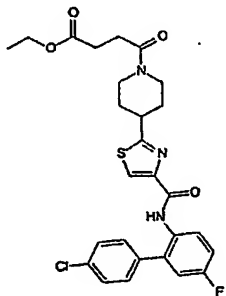
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 660 |  | |
| 661 |  | |
| 662 |  | |
| 663 |  | |



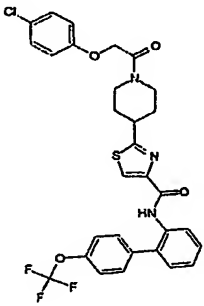
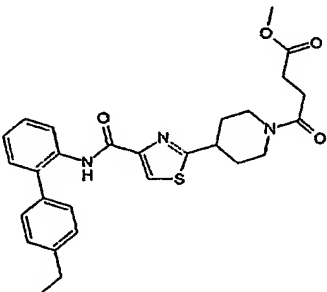
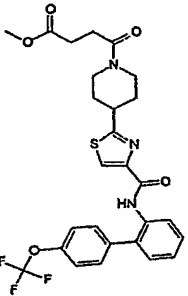
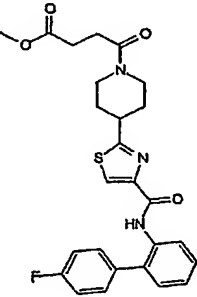
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 664 |  | |
| 665 |  | |
| 666 |  | |
| 667 |  | |

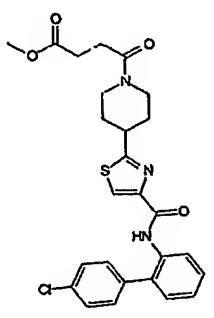
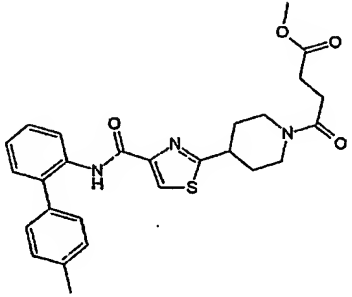
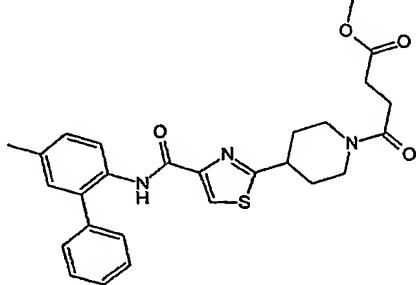
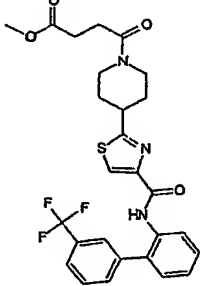
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 668 |  | |
| 669 |  | |
| 670 |  | |
| 671 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 672 |  | |
| 673 |  | |
| 674 |  | |
| 675 |  | |

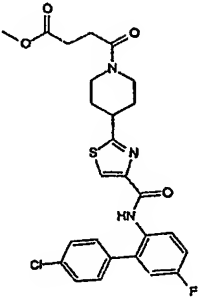
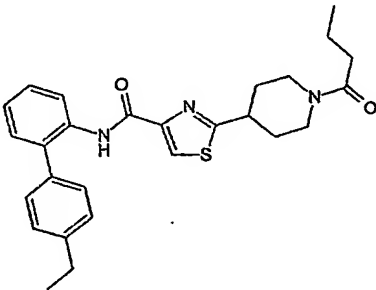
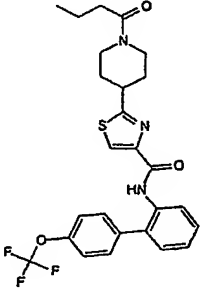
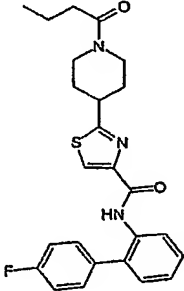
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 676 |  | |
| 677 |  | |
| 678 |  | |
| 679 |  | |

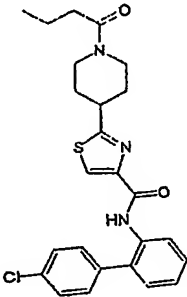
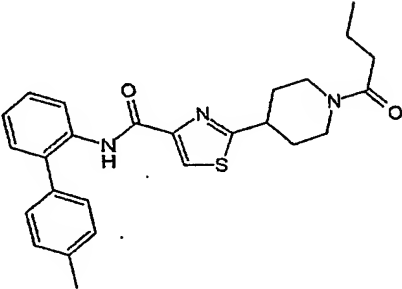
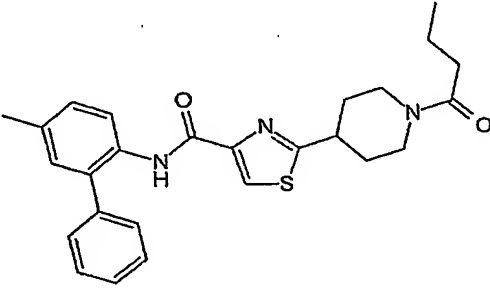
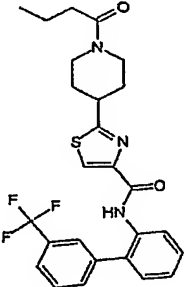


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 680 |  | |
| 681 |  | |
| 682 |  | |
| 683 |  | |

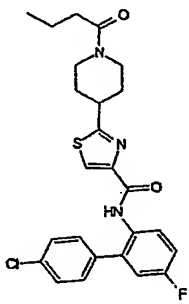
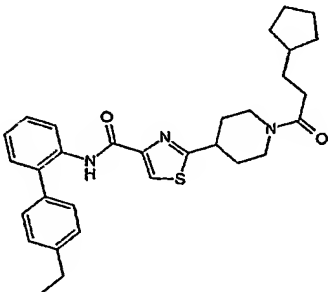
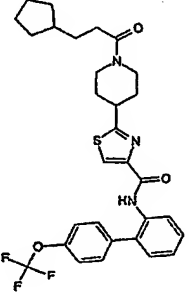
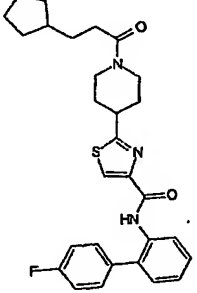
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 684 |  | |
| 685 |  | |
| 686 |  | |
| 687 |  | |

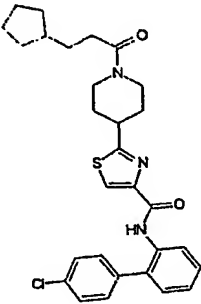
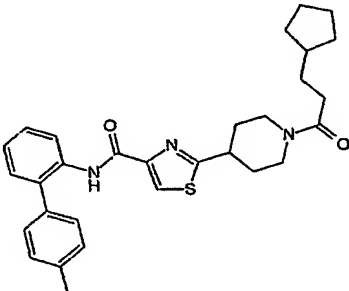
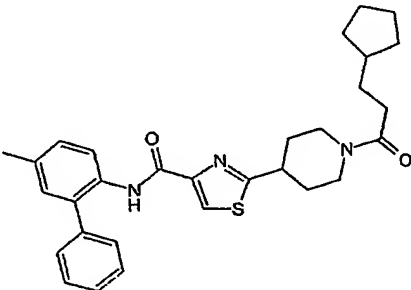
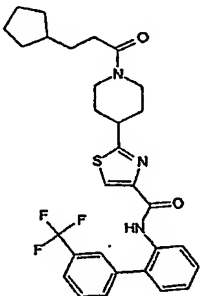


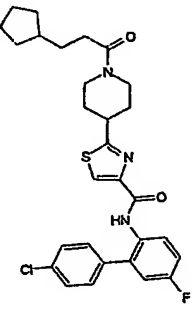
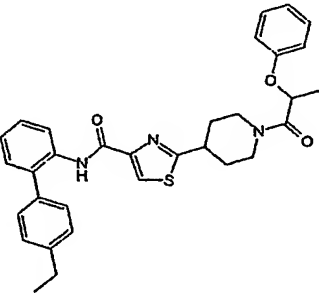
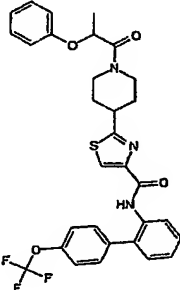
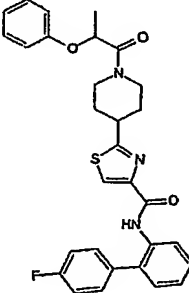
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 688 |  | |
| 689 |  | |
| 690 |  | |
| 691 |  | |

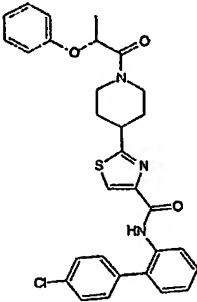
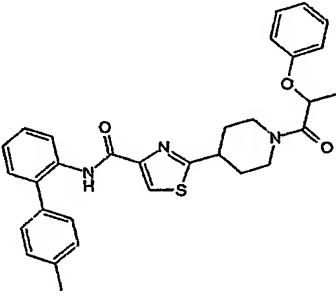
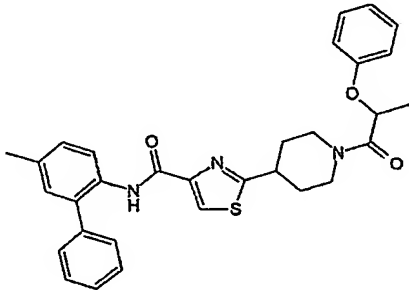
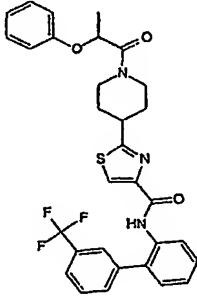
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 692 |  | |
| 693 |  | |
| 694 |  | |
| 695 |  | |



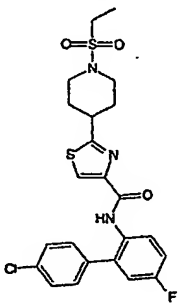
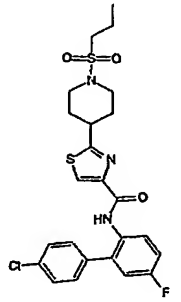
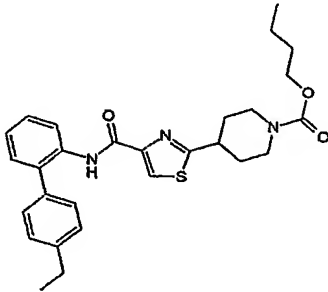
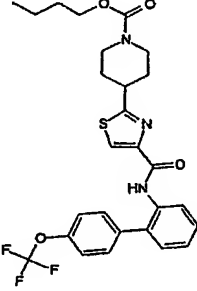
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 696 |  | |
| 697 |  | |
| 698 |  | |
| 699 |  | |

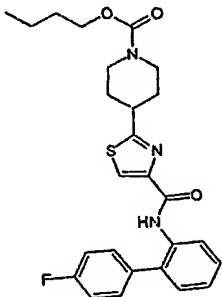
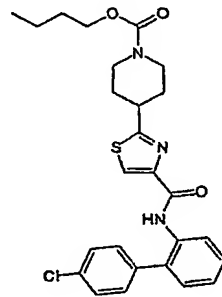
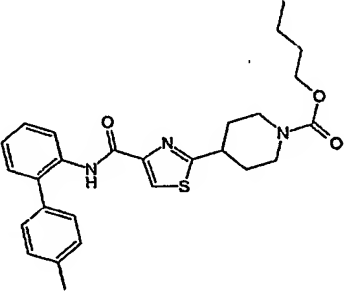
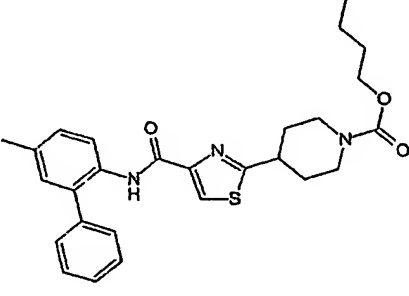
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 700 |  | |
| 701 |  | |
| 702 |  | |
| 703 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 704 |  <chem>CC1(CCCC1)CC(=O)N2CCCCC2c3nc(C(=O)Nc4cc(F)ccc4-c5ccc(Cl)cc5)s3</chem> | |
| 705 |  <chem>CCOC(=O)N1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3cc(CCC)ccc3-c4ccccc4)n2</chem> | |
| 706 |  <chem>CCOC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(OC(F)(F)F)ccc3-c4ccccc4)s2</chem> | |
| 707 |  <chem>CCOC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(F)ccc3-c4ccccc4)s2</chem> | |

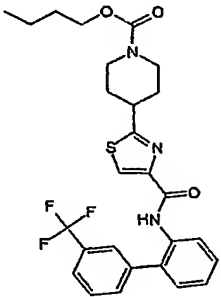
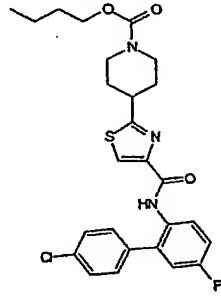
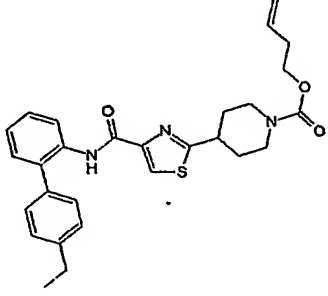
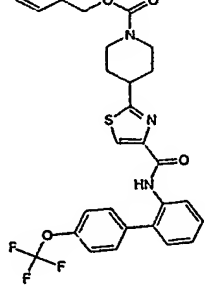
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 708 |  | |
| 709 |  | |
| 710 |  | |
| 711 |  | |

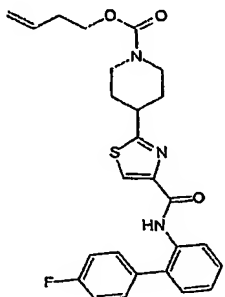
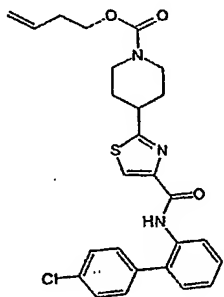
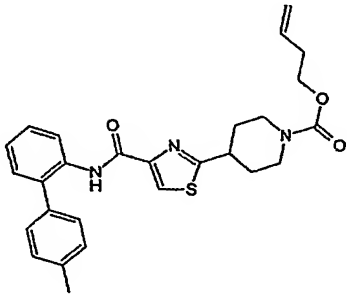
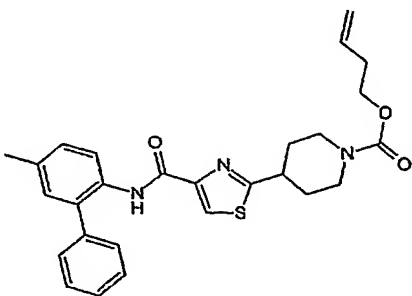


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 712 |  | |
| 713 |  | |
| 714 |  | |
| 715 |  | |

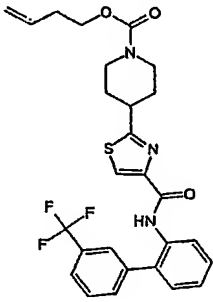
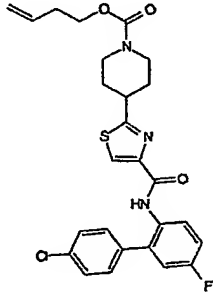
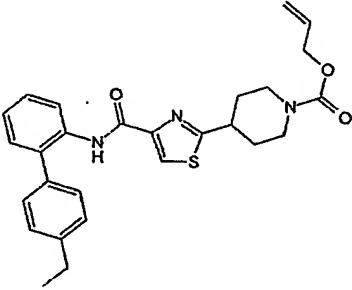
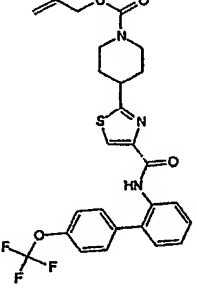
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 716 |  | |
| 717 |  | |
| 718 |  | |
| 719 |  | |

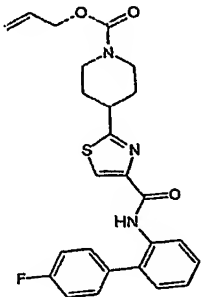
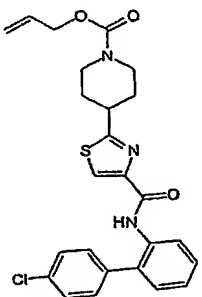
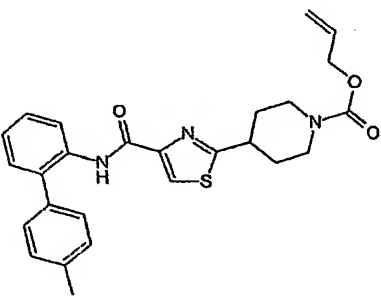
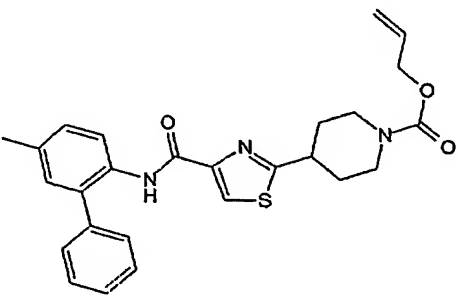


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 720 |  | |
| 721 |  | |
| 722 |  | |
| 723 |  | |

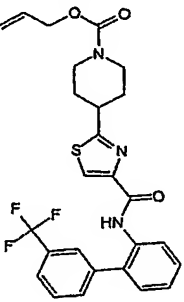
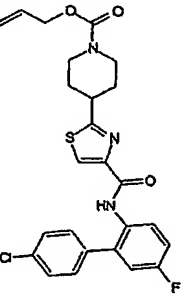
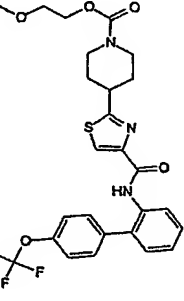
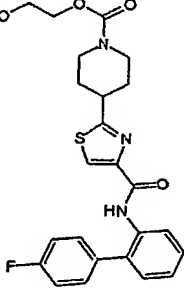
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 724 |  | |
| 725 |  | |
| 726 |  | |
| 727 |  | |

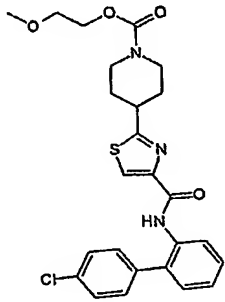
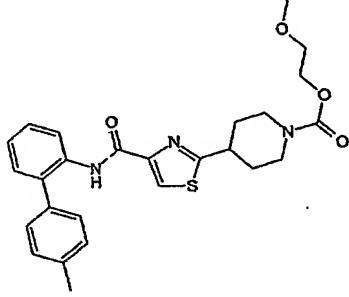
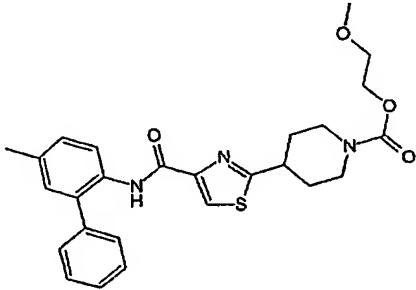
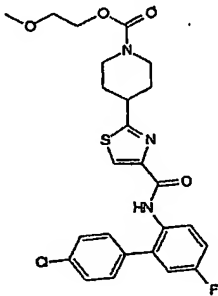


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 728 |  | |
| 729 |  | |
| 730 |  | |
| 731 |  | |

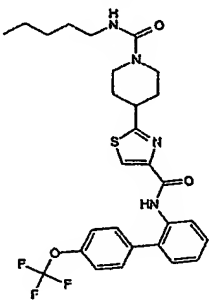
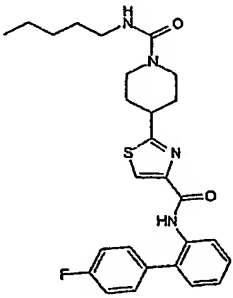
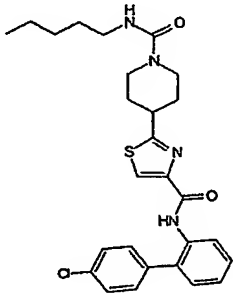
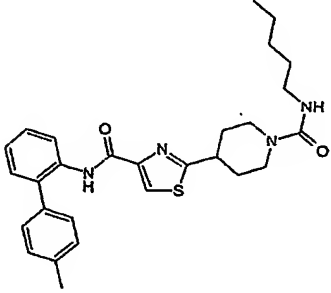
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 732 |  | |
| 733 |  | |
| 734 |  | |
| 735 |  | |

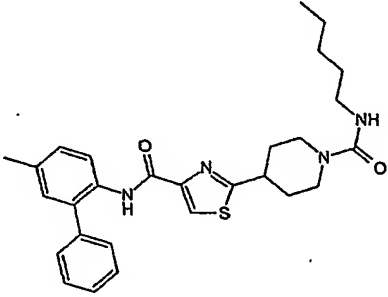
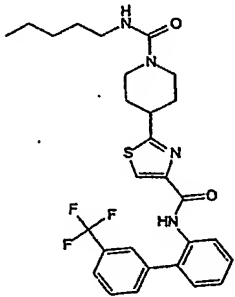
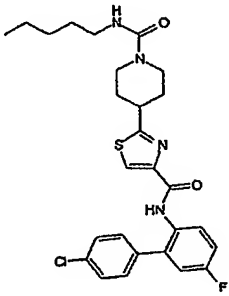
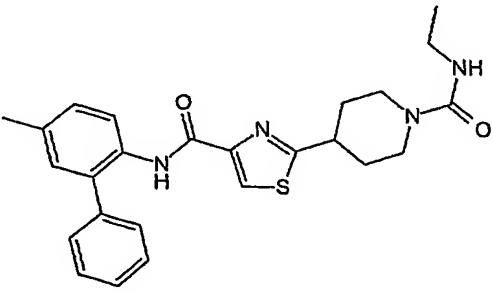


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 736 |  | |
| 737 |  | |
| 738 |  | |
| 739 |  | |

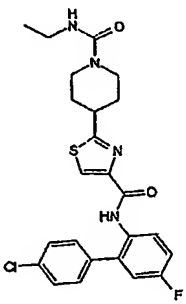
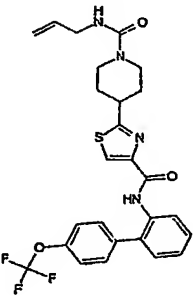
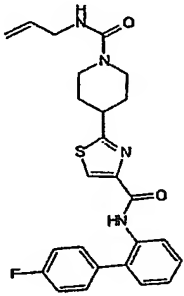
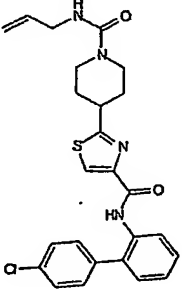
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 740 |  | |
| 741 |  | |
| 742 |  | |
| 743 |  | |

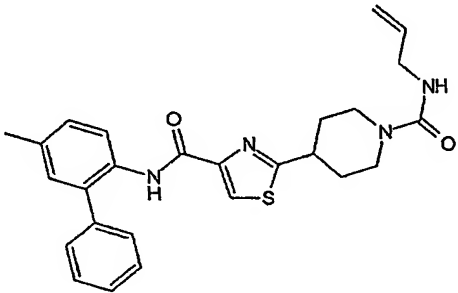
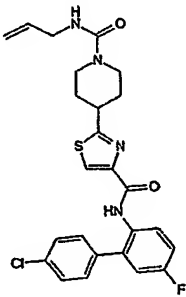
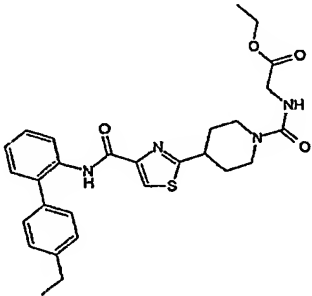
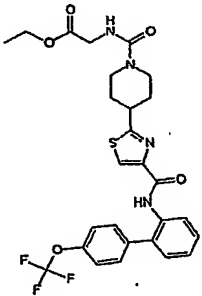


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 744 |  | |
| 745 |  | |
| 746 |  | |
| 747 |  | |

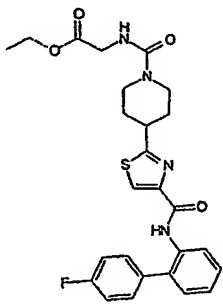
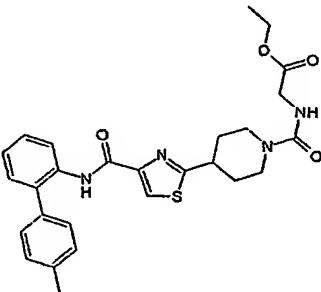
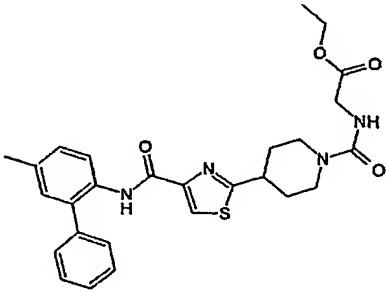
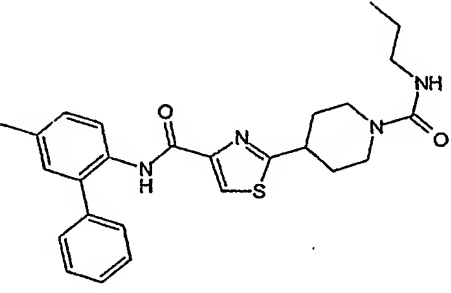
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 748 |  | |
| 749 |  | |
| 750 |  | |
| 751 |  | |

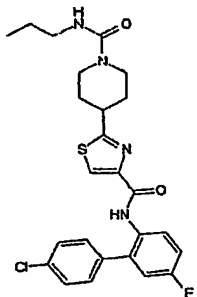
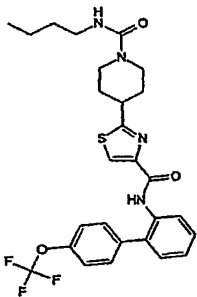
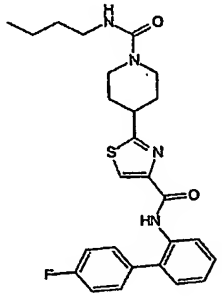
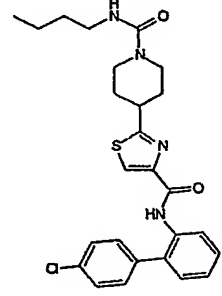


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 752 |  | |
| 753 |  | |
| 754 |  | |
| 755 |  | |

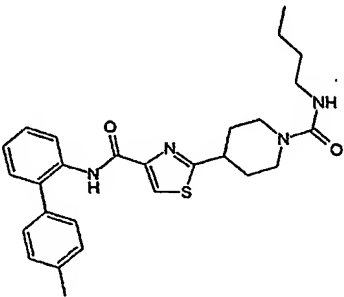
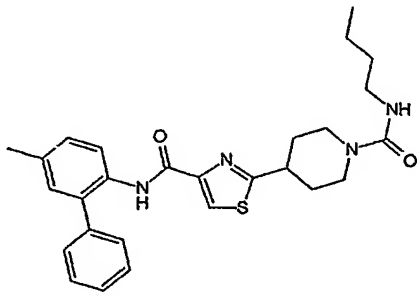
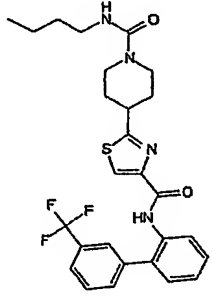
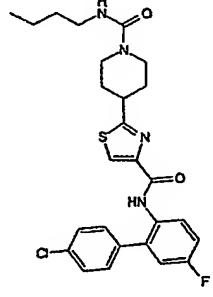
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 756 |  | |
| 757 |  | |
| 758 |  | |
| 759 |  | |

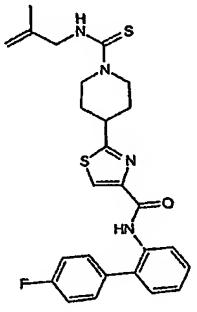
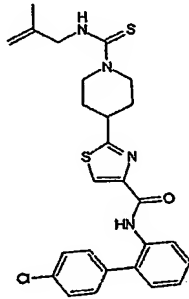
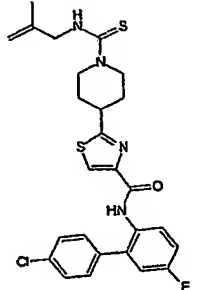
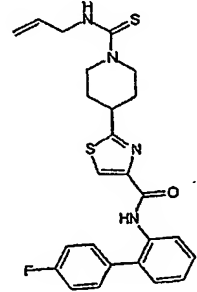


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 760 |  | |
| 761 |  | |
| 762 |  | |
| 763 |  | |

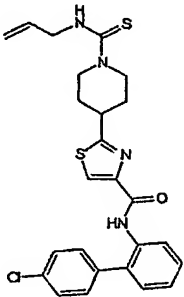
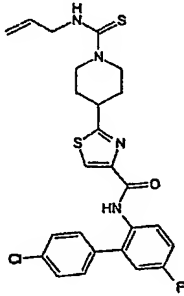
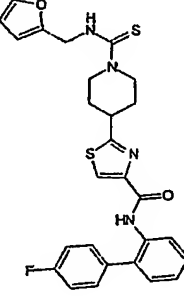
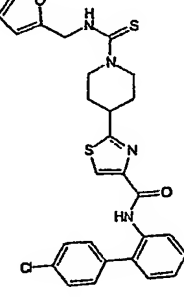
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 764 |  | |
| 765 |  | |
| 766 |  | |
| 767 |  | |

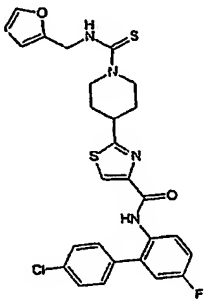
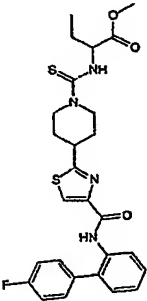
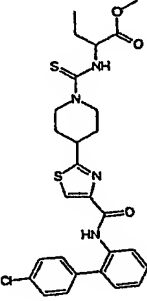
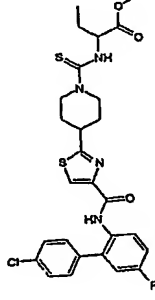


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 768 |  | |
| 769 |  | |
| 770 |  | |
| 771 |  | |

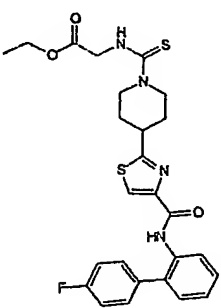
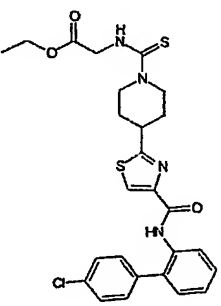
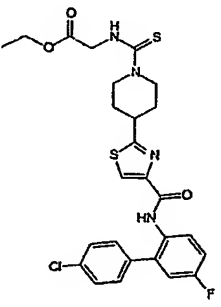
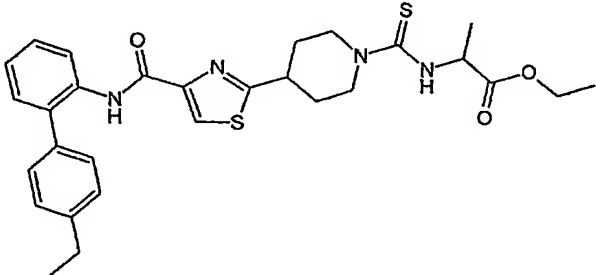
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 772 |  | |
| 773 |  | |
| 774 |  | |
| 775 |  | |

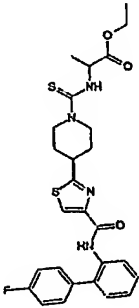
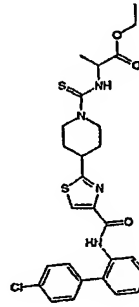
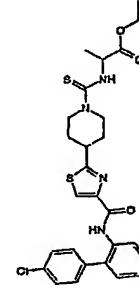
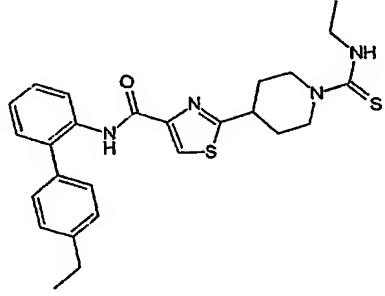


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 776 |  | |
| 777 |  | |
| 778 |  | |
| 779 |  | |

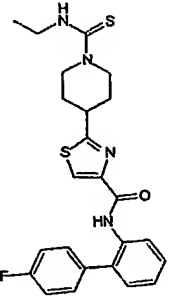
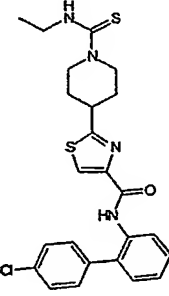
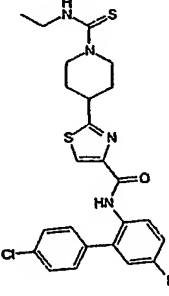
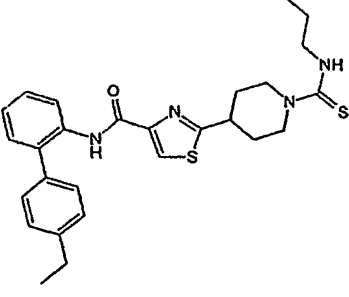
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 780 |  | |
| 781 |  | |
| 782 |  | |
| 783 |  | |

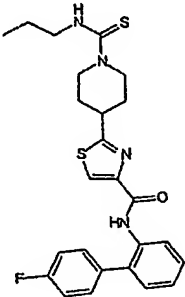
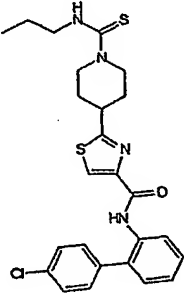
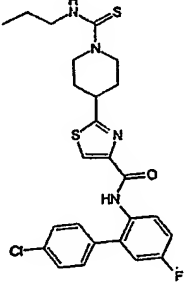
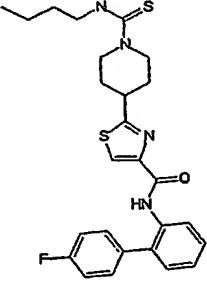


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 784 |  | |
| 785 |  | |
| 786 |  | |
| 787 |  | |

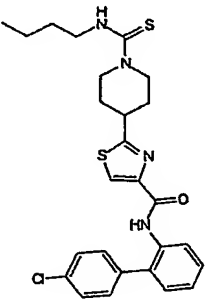
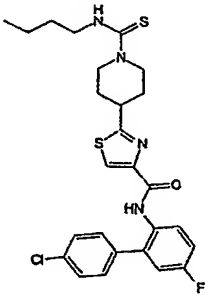
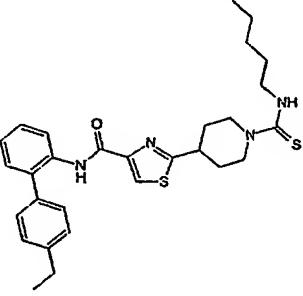
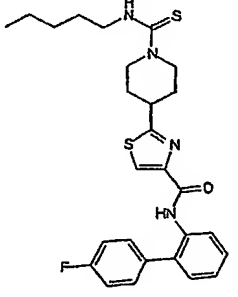
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 788 |  | |
| 789 |  | |
| 790 |  | |
| 791 |  | |

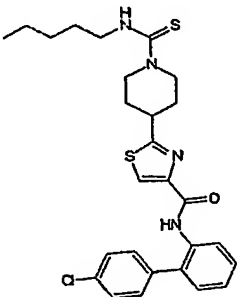
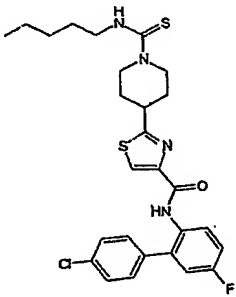
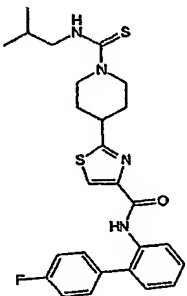
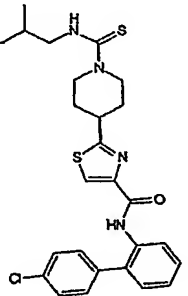


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 792 |  <chem>CCNC(=S)N1CCc2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccc(F)cc4)s2C1</chem> | |
| 793 |  <chem>CCNC(=S)N1CCc2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccc(Cl)cc4)s2C1</chem> | |
| 794 |  <chem>CCNC(=S)N1CCc2nc(C(=O)Nc3ccc(F)cc3-c4ccc(Cl)cc4)s2C1</chem> | |
| 795 |  <chem>CCNC(=S)N1CCc2nc(C(=O)Nc3ccc(cc3-c4ccccc4)C5=CC=CC=C5)s2C1</chem> | |

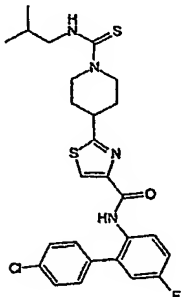
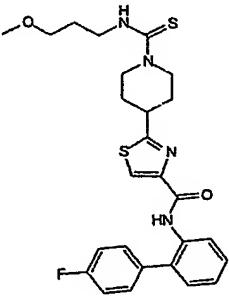
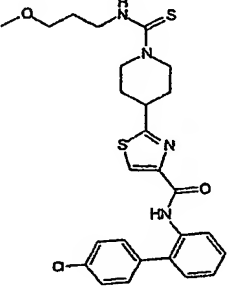
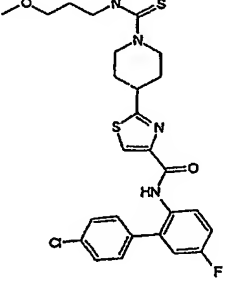
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 796 |  | |
| 797 |  | |
| 798 |  | |
| 799 |  | |

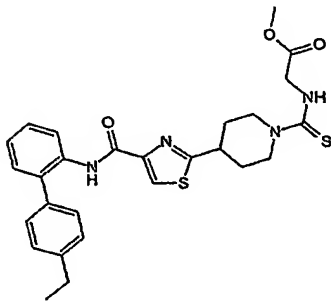
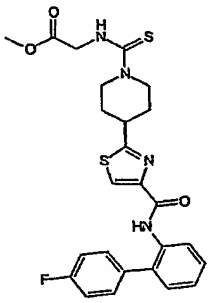
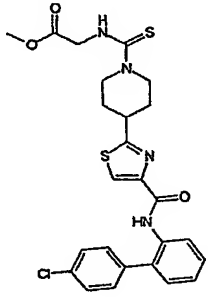
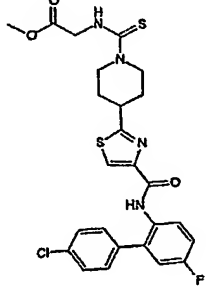


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 800 |  | |
| 801 |  | |
| 802 |  | |
| 803 |  | |

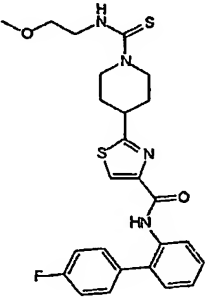
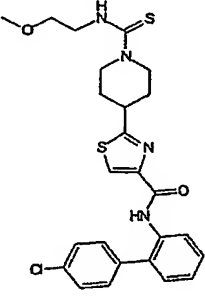
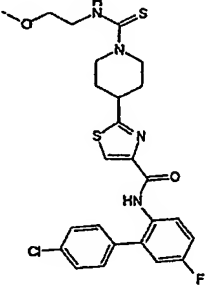
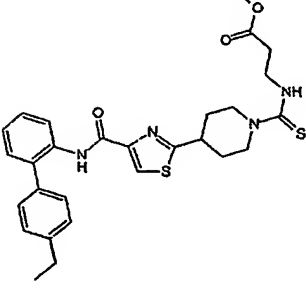
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 804 |  | |
| 805 |  | |
| 806 |  | |
| 807 |  | |

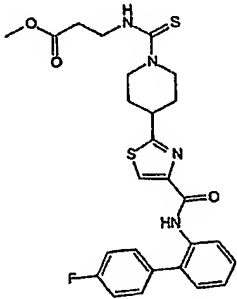
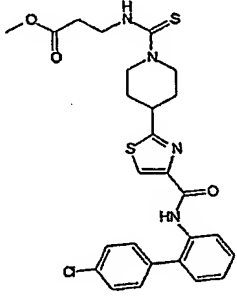
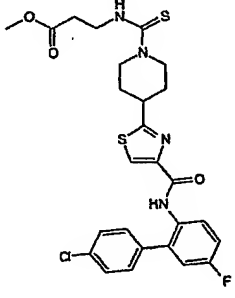
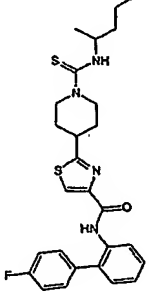


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 808 |  | |
| 809 |  | |
| 810 |  | |
| 811 |  | |

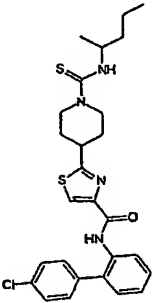
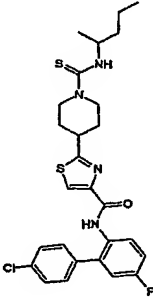
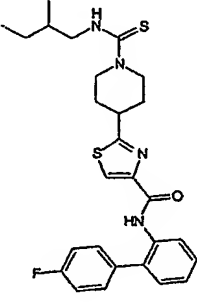
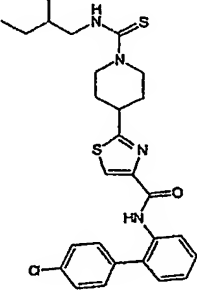
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 812 |  | |
| 813 |  | |
| 814 |  | |
| 815 |  | |

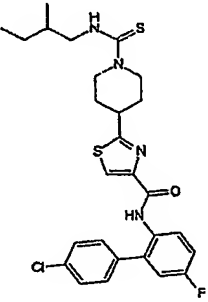
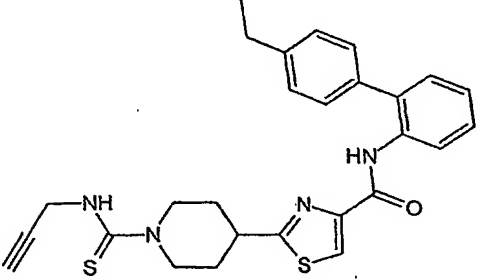
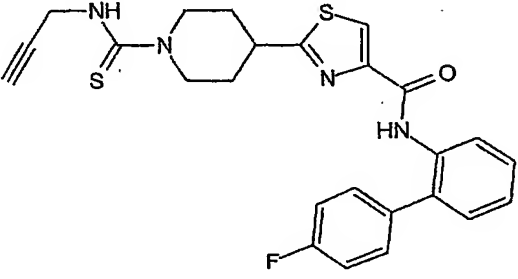
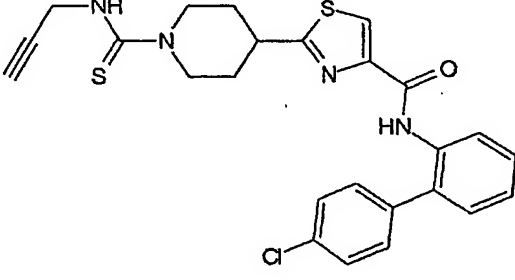


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 816 |  | |
| 817 |  | |
| 818 |  | |
| 819 |  | |

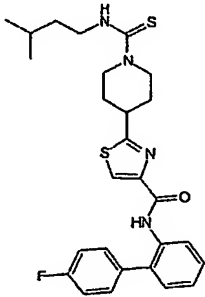
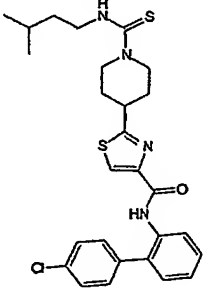
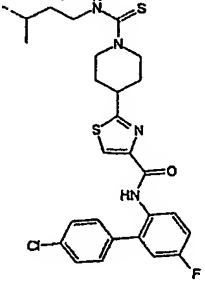
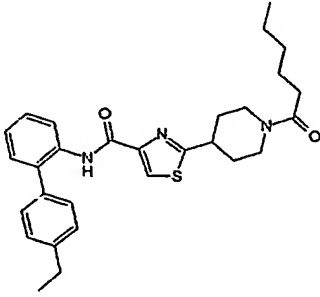
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 820 |  | |
| 821 |  | |
| 822 |  | |
| 823 |  | |

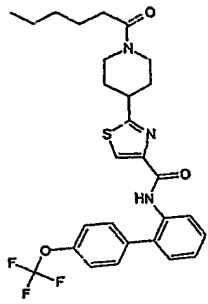
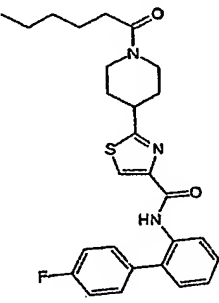
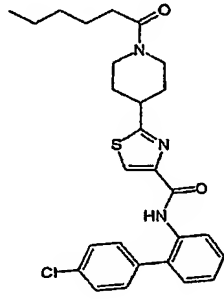
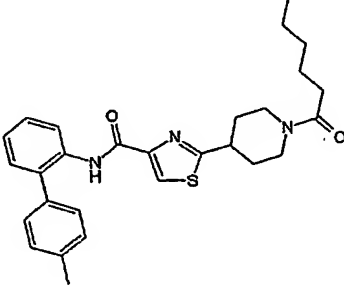


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 824 |  | |
| 825 |  | |
| 826 |  | |
| 827 |  | |

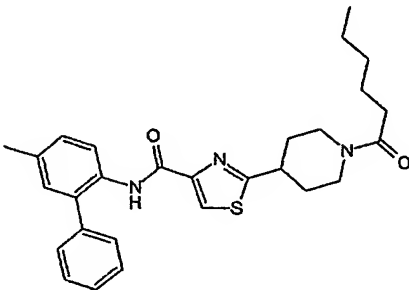
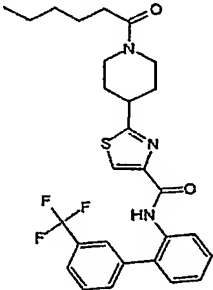
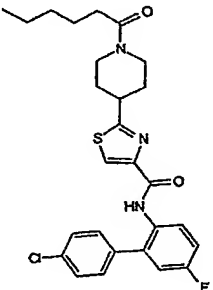
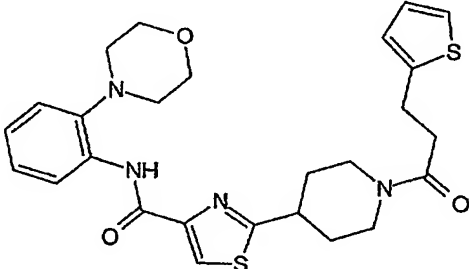
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 828 |  | |
| 829 |  | |
| 830 |  | |
| 831 |  | |

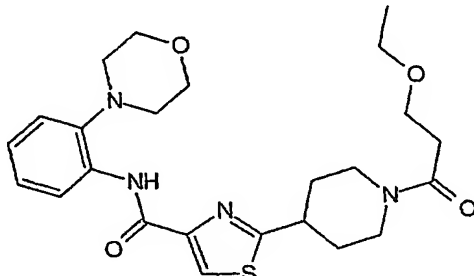
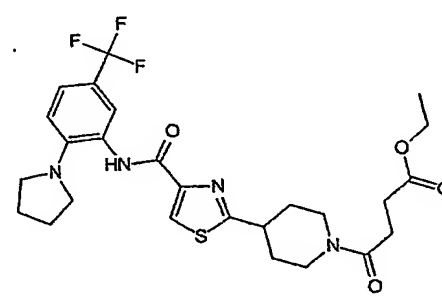
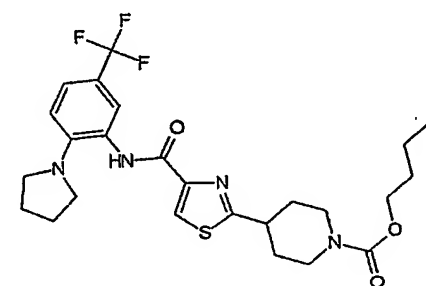
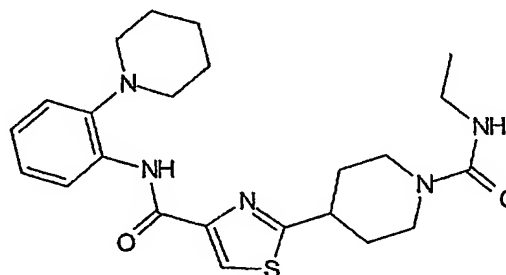


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 832 |  | |
| 833 |  | |
| 834 |  | |
| 835 |  | |

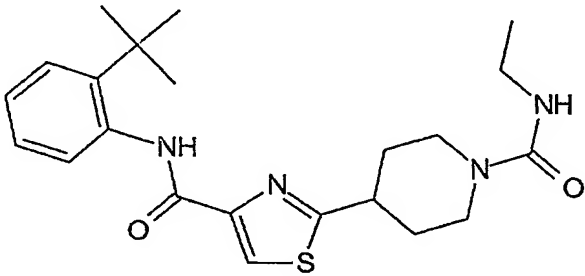
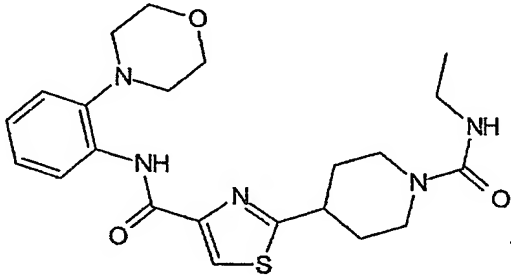
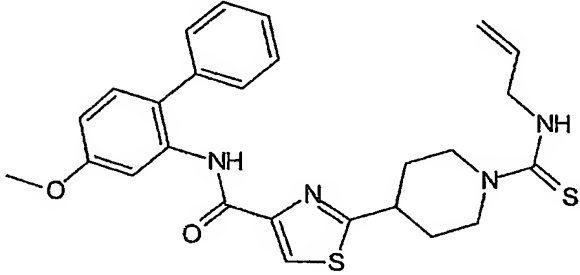
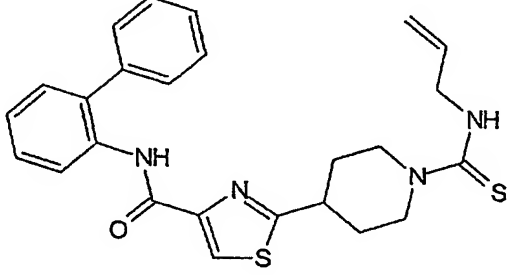
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 836 |  | |
| 837 |  | |
| 838 |  | |
| 839 |  | |

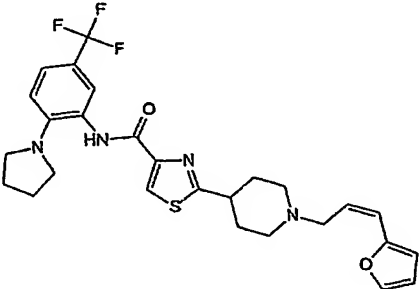
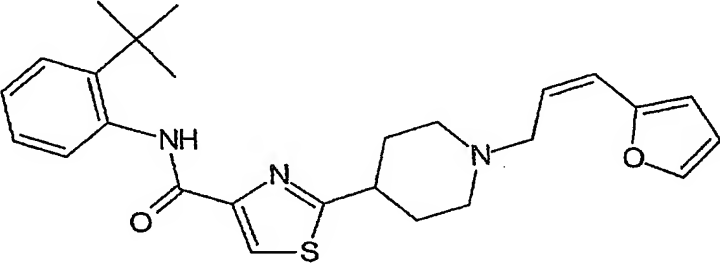
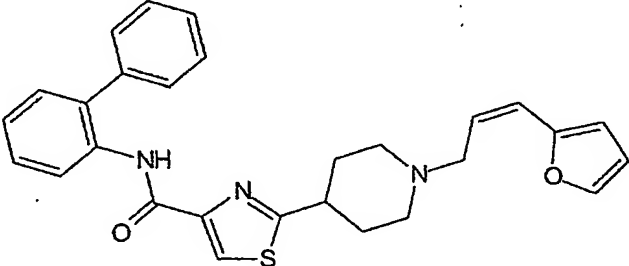
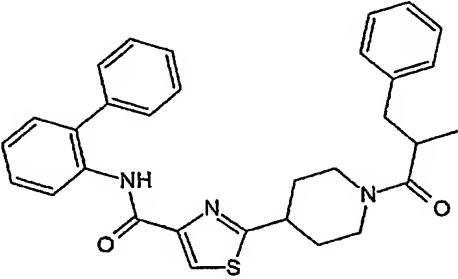


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 840 |  | |
| 841 |  | |
| 842 |  | |
| 843 |  | |

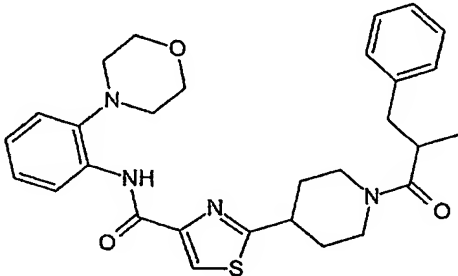
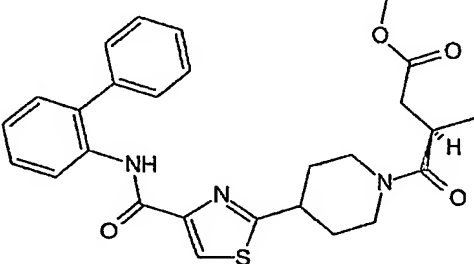
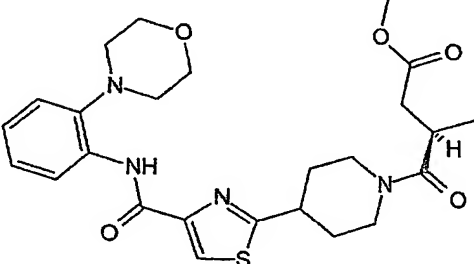
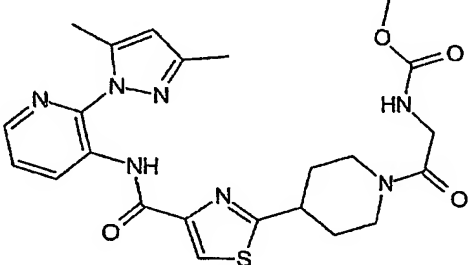
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 844 |  | |
| 845 |  | |
| 846 |  | |
| 847 |  | |

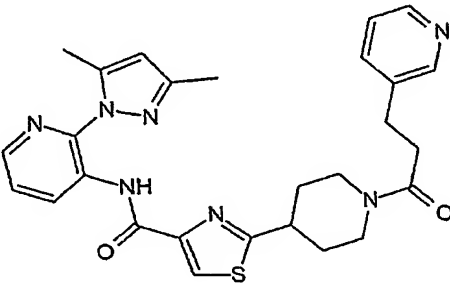
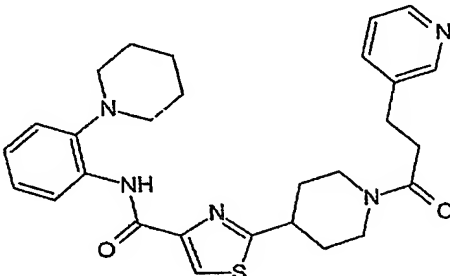
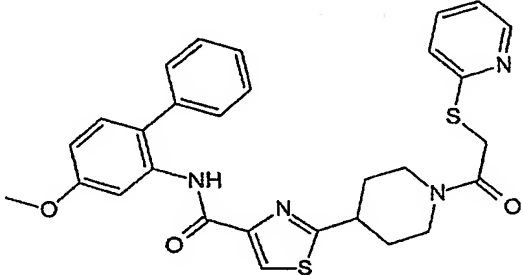
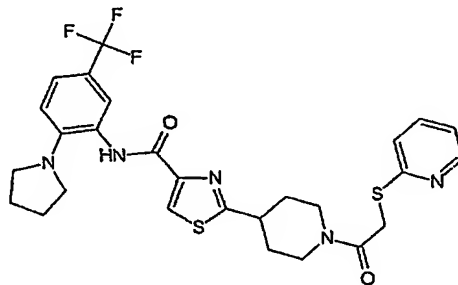


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 848 |  <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(C(C)(C)C)ccc3)cs2</chem> | |
| 849 |  <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(N4CCOCC4)ccc3)cs2</chem> | |
| 850 |  <chem>C=CCNC(=S)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(Cc4ccccc4)ccc3OC)cs2</chem> | |
| 851 |  <chem>C=CCNC(=S)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3c4ccccc4)cs2</chem> | |

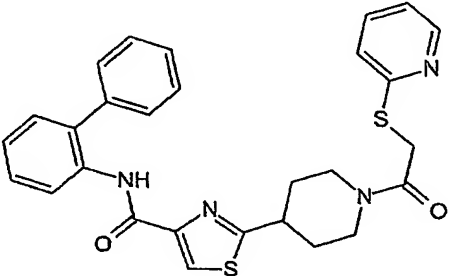
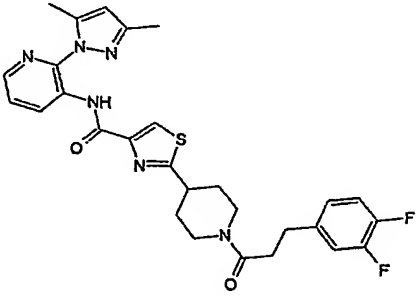
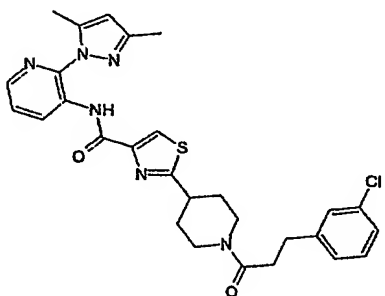
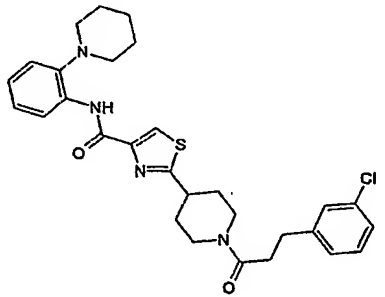
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 852 |  | |
| 853 |  | |
| 854 |  | |
| 855 |  | |

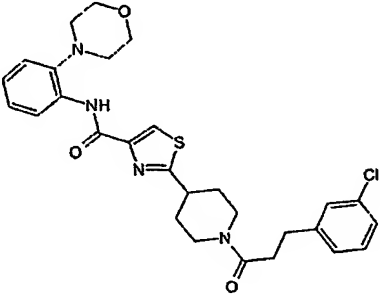
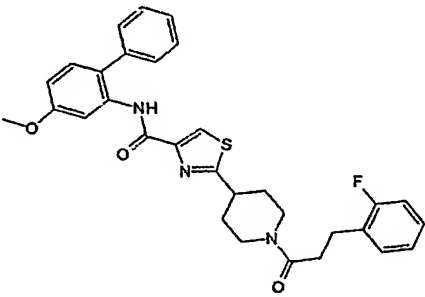
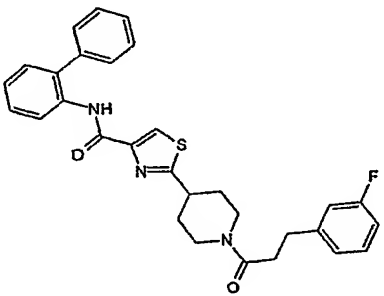
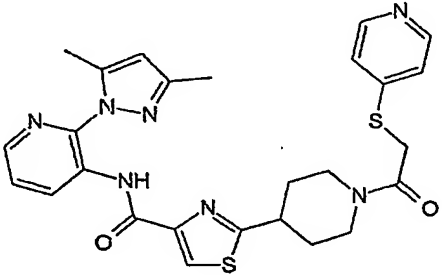


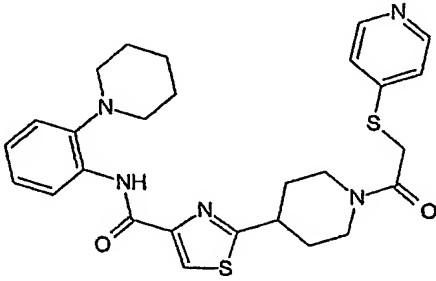
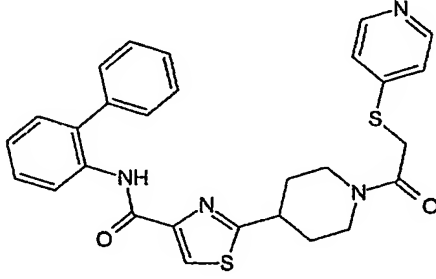
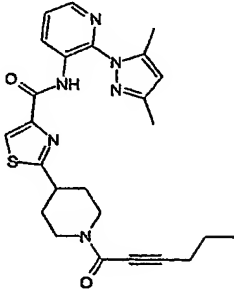
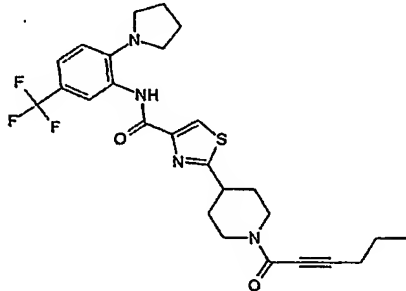
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 856 |  | |
| 857 |  | |
| 858 |  | |
| 859 |  | |

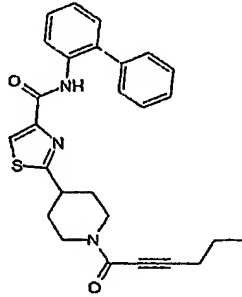
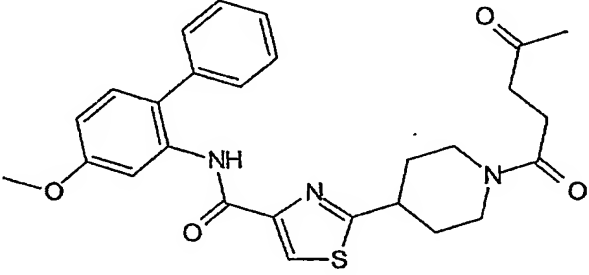
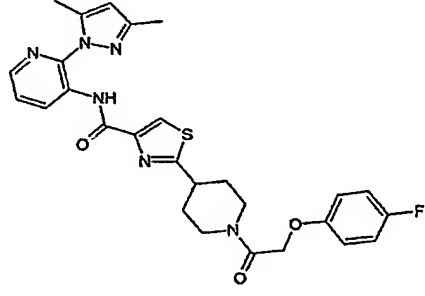
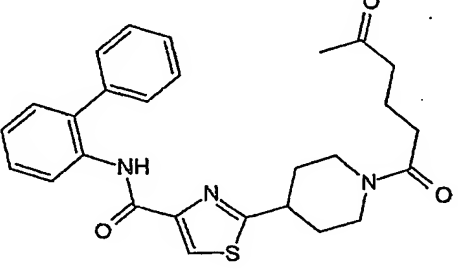
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 860 |  | |
| 861 |  | |
| 862 |  | |
| 863 |  | |



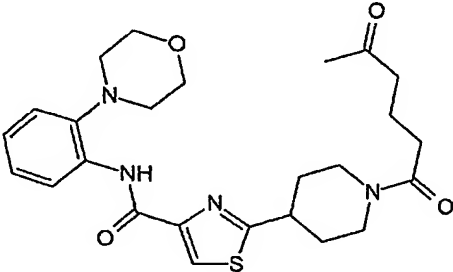
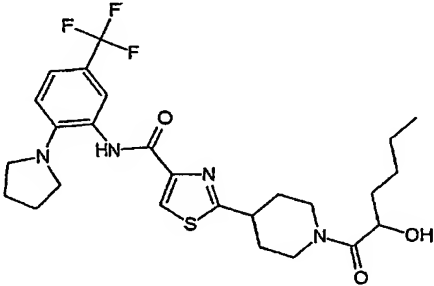
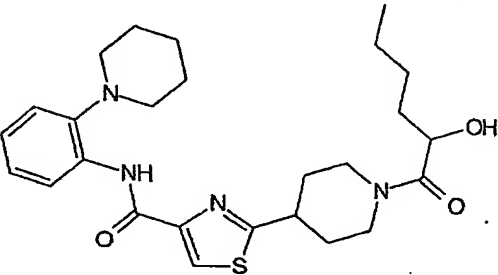
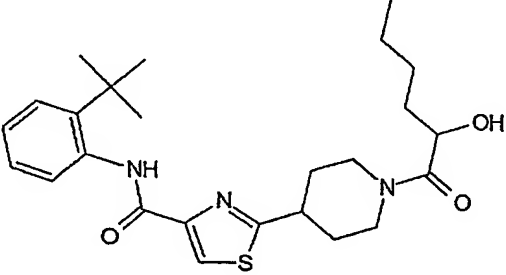
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 864 |  | |
| 865 |  | |
| 866 |  | |
| 867 |  | |

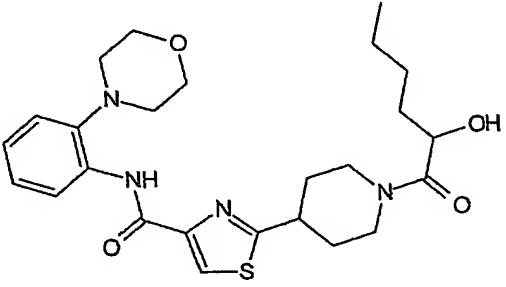
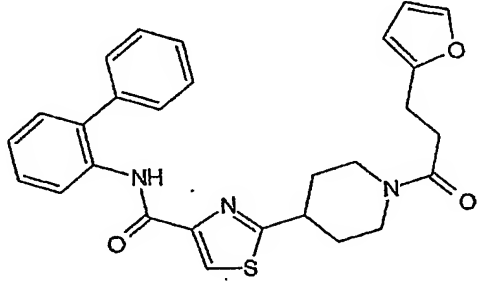
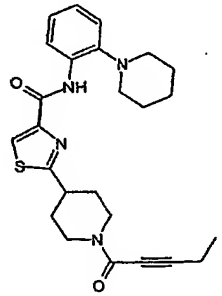
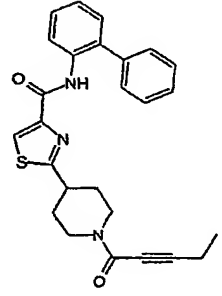
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 868 |  | |
| 869 |  | |
| 870 |  | |
| 871 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 872 |  | |
| 873 |  | |
| 874 |  | |
| 875 |  | |

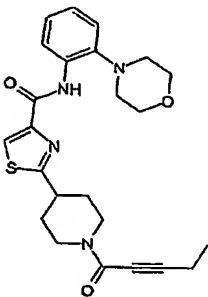
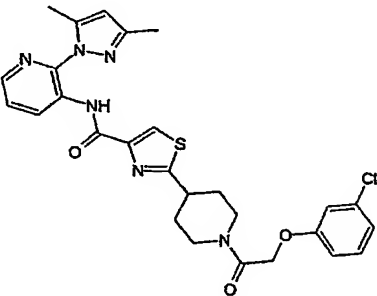
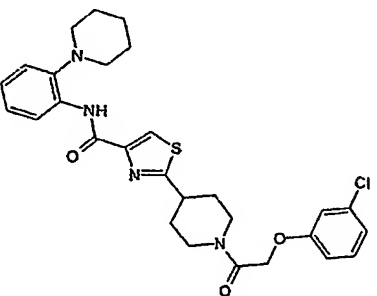
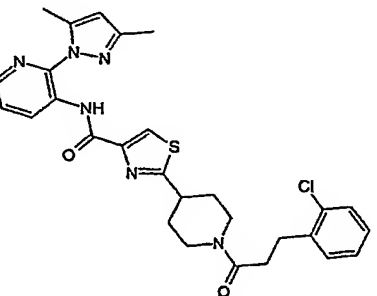
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 876 |  | |
| 877 |  | |
| 878 |  | |
| 879 |  | |

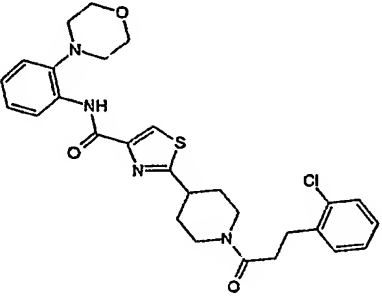
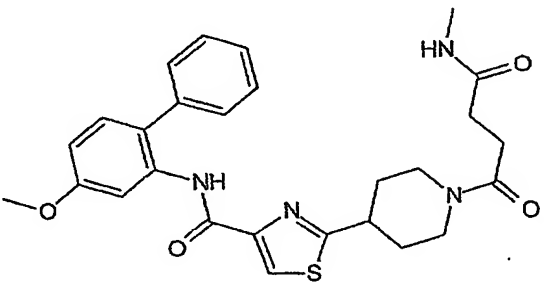
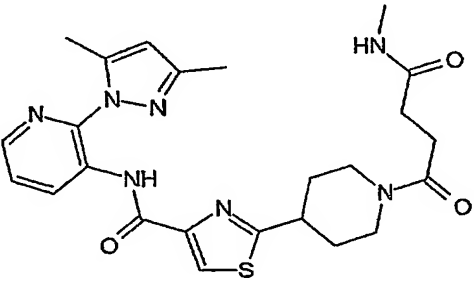
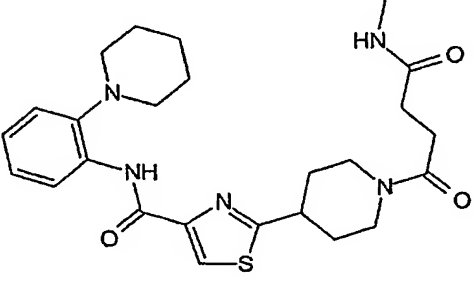


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 880 |  | |
| 881 |  | |
| 882 |  | |
| 883 |  | |

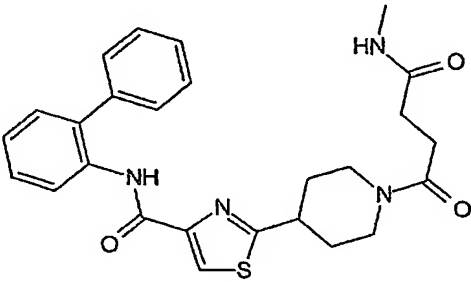
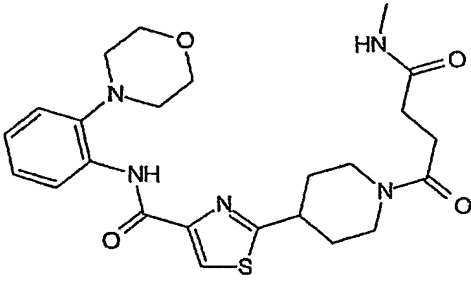
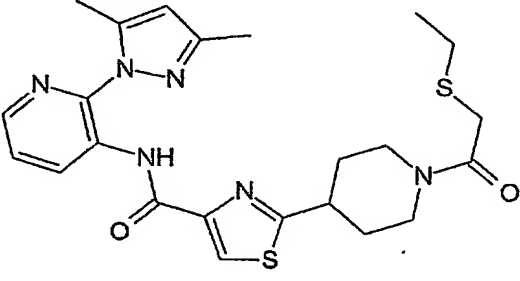
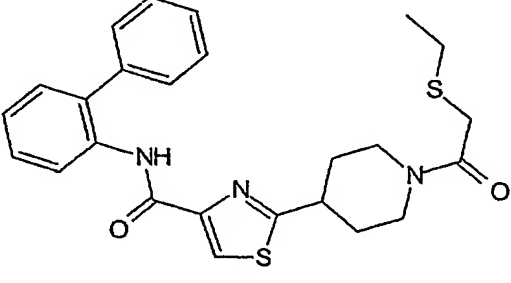
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 884 |  | |
| 885 |  | |
| 886 |  | |
| 887 |  | |

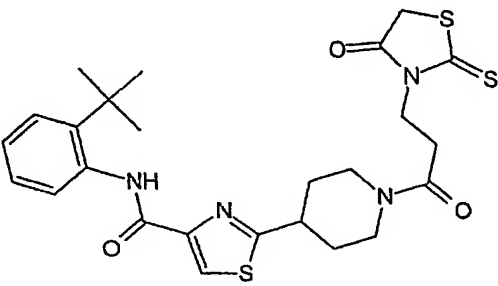
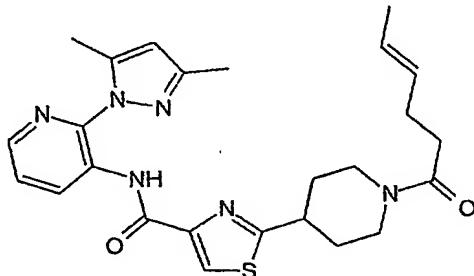
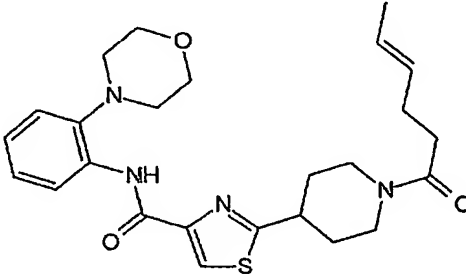
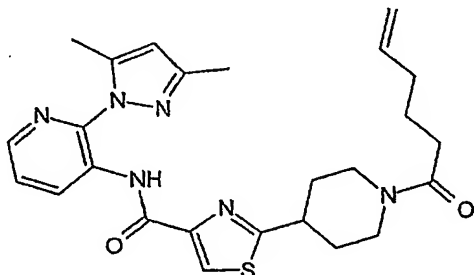


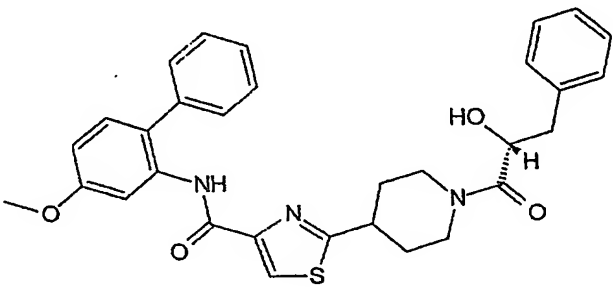
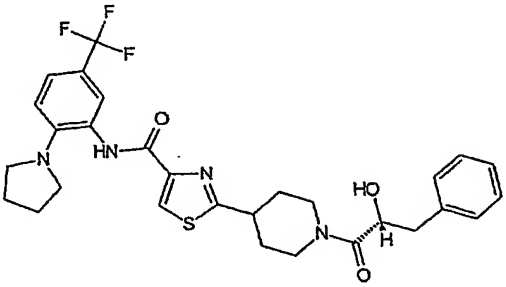
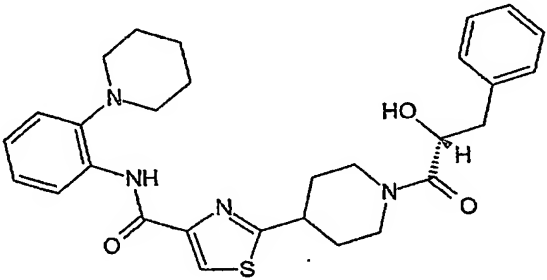
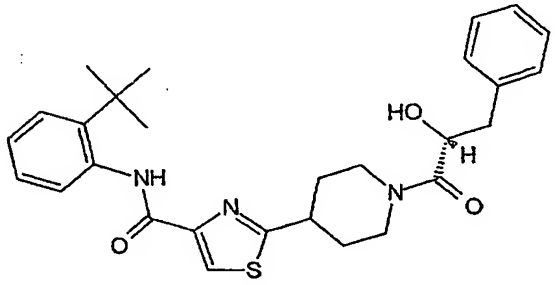
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 888 |  | |
| 889 |  | |
| 890 |  | |
| 891 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 892 |  | |
| 893 |  | |
| 894 |  | |
| 895 |  | |

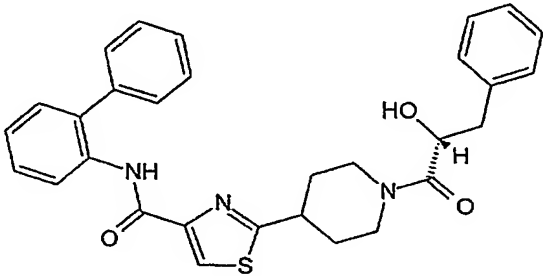
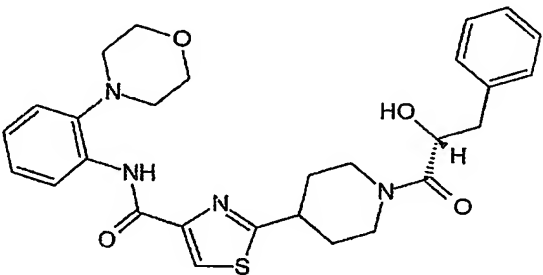
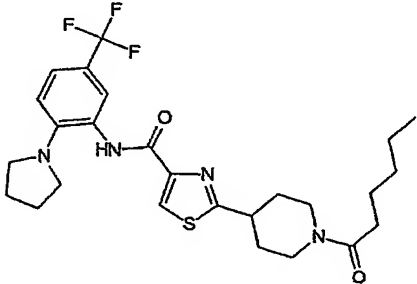
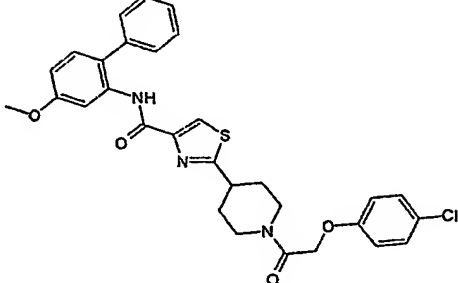


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 896 |  | |
| 897 |  | |
| 898 |  | |
| 899 |  | |

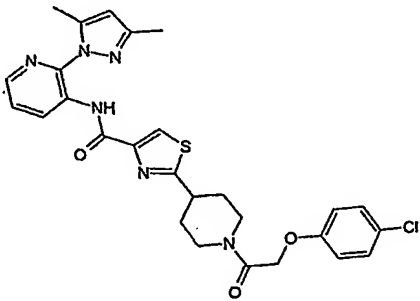
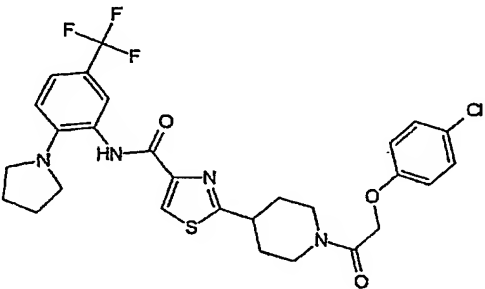
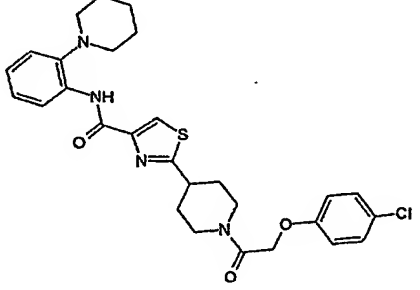
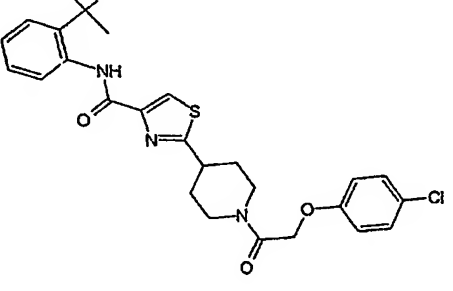
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 900 |  | |
| 901 |  | |
| 902 |  | |
| 903 |  | |

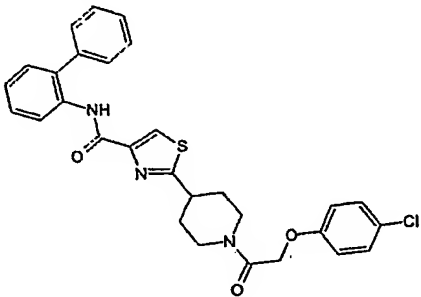
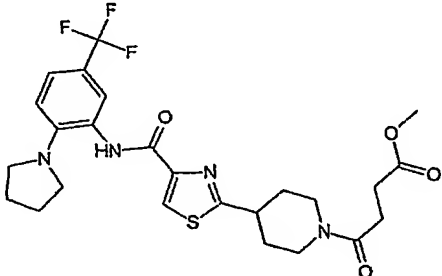
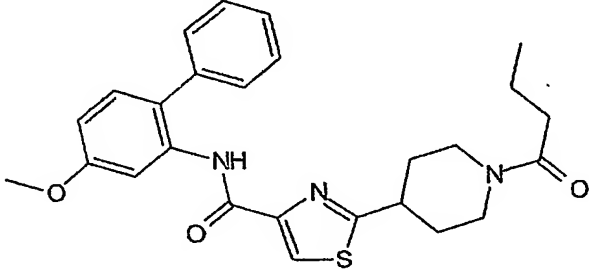
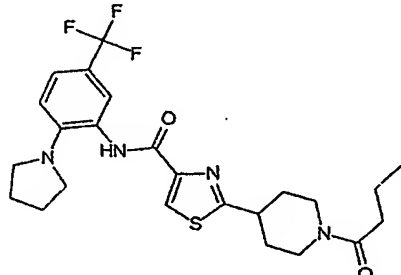
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 908 |  | |
| 909 |  | |
| 910 |  | |
| 911 |  | |



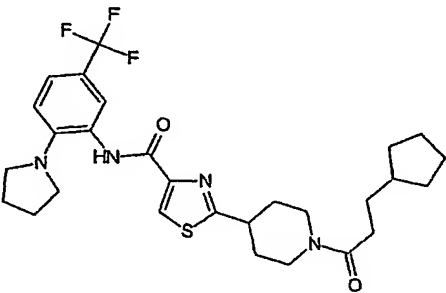
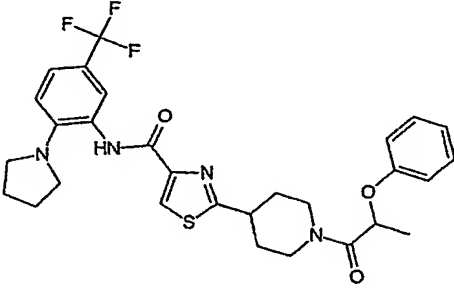
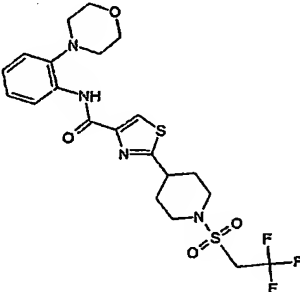
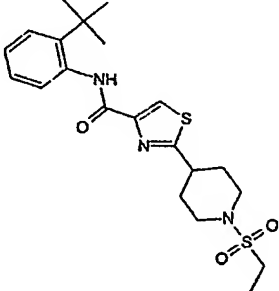
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 912 |  | |
| 913 |  | |
| 914 |  | |
| 915 |  | |

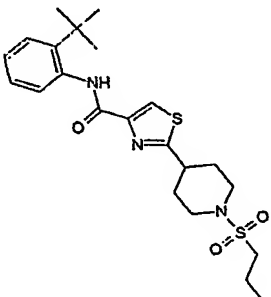
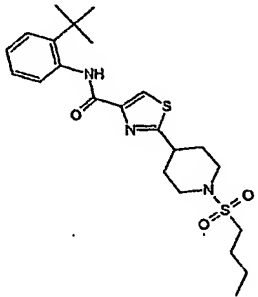
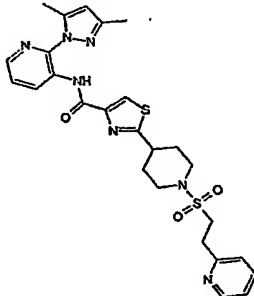
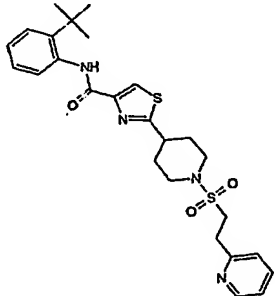


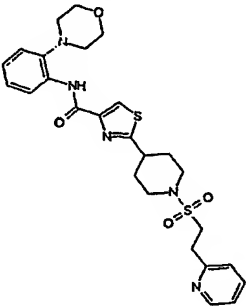
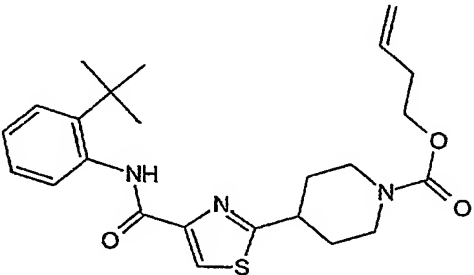
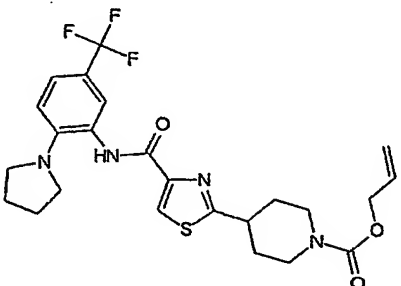
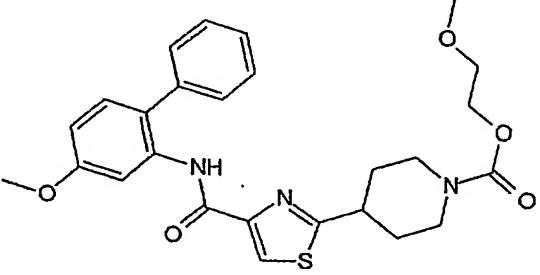
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 916 |  | |
| 917 |  | |
| 918 |  | |
| 919 |  | |

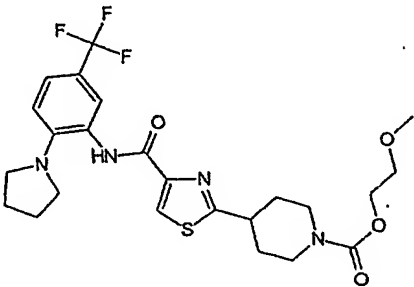
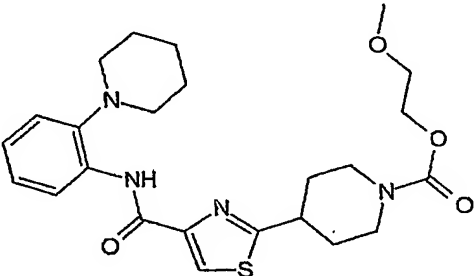
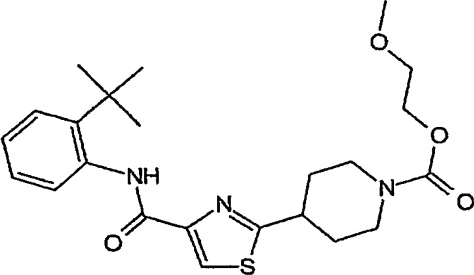
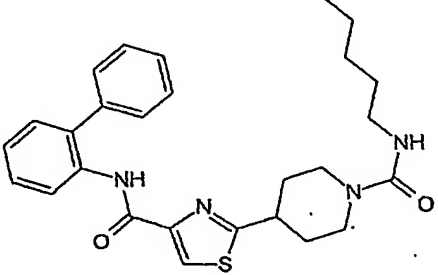
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 920 |  | |
| 921 |  | |
| 922 |  | |
| 923 |  | |

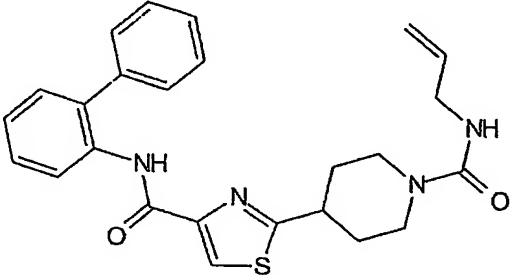
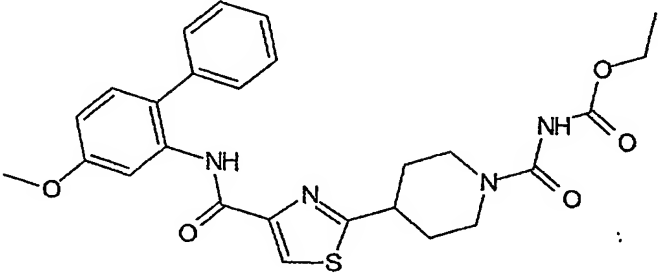
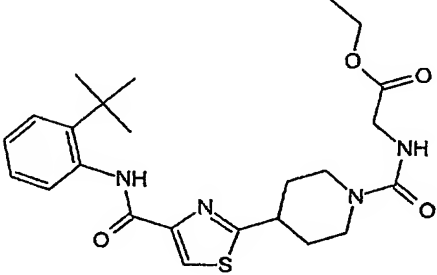
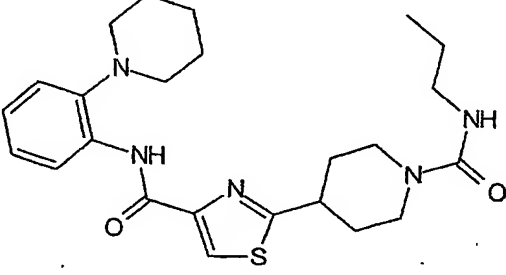


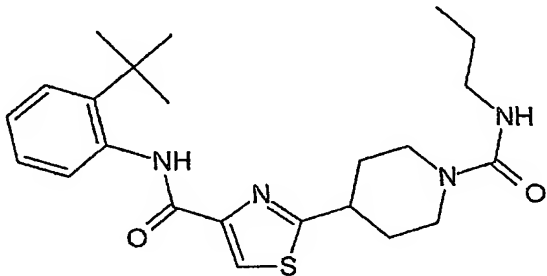
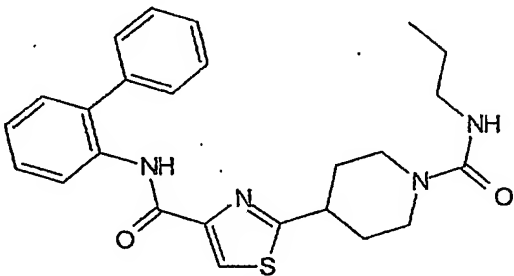
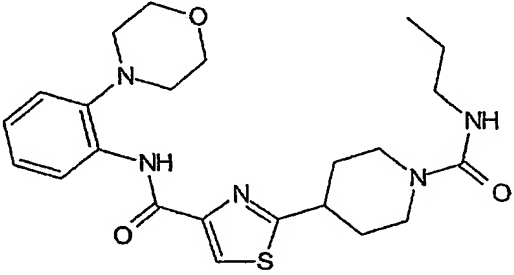
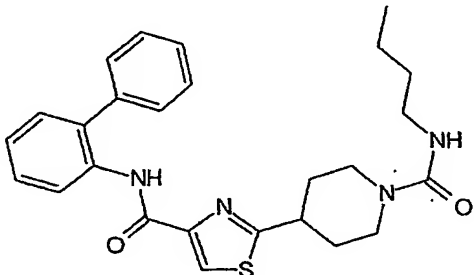
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 924 |  | |
| 925 |  | |
| 926 |  | |
| 927 |  | |

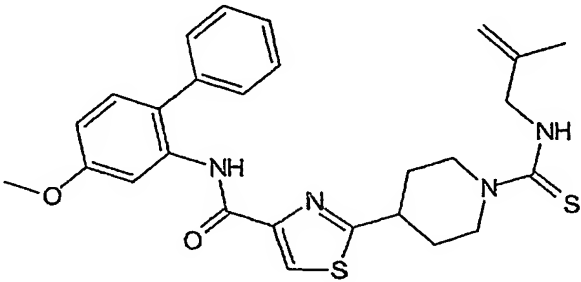
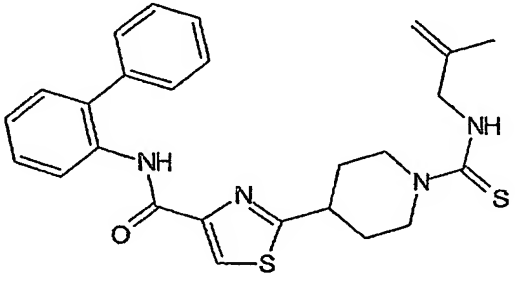
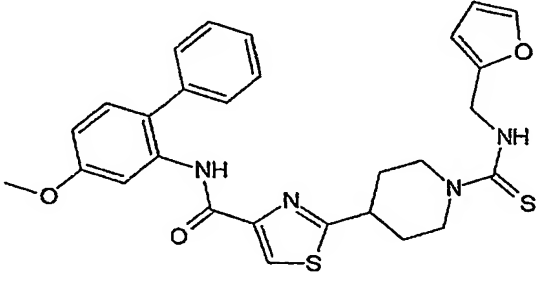
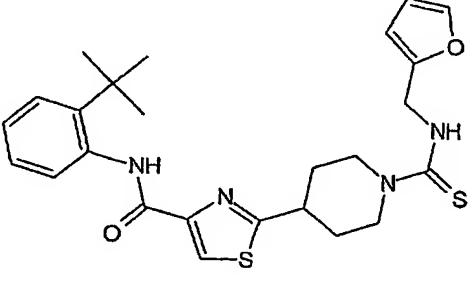
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 928 |  | |
| 929 |  | |
| 930 |  | |
| 931 |  | |

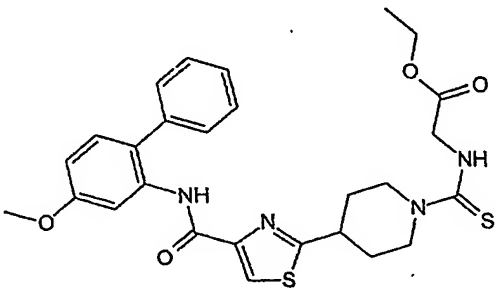
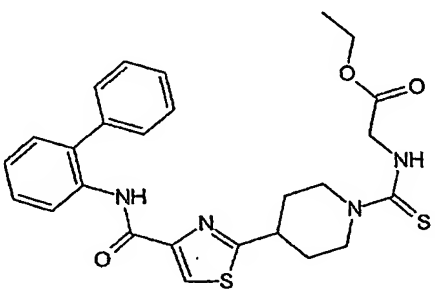
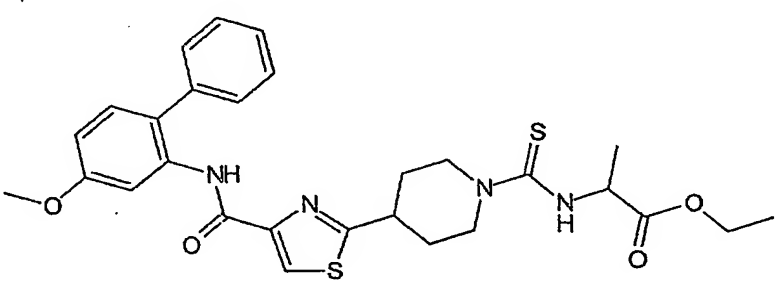
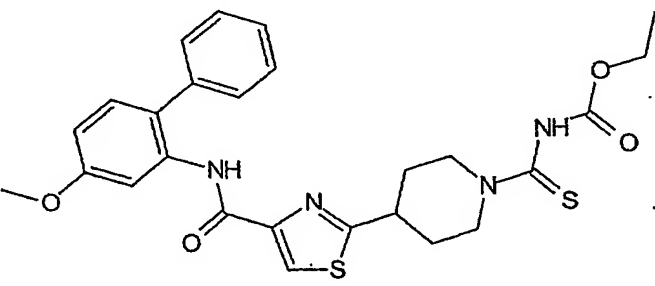
| N°. | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 932 |  | |
| 933 |  | |
| 934 |  | |
| 935 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 936 |  | |
| 937 |  | |
| 938 |  | |
| 939 |  | |

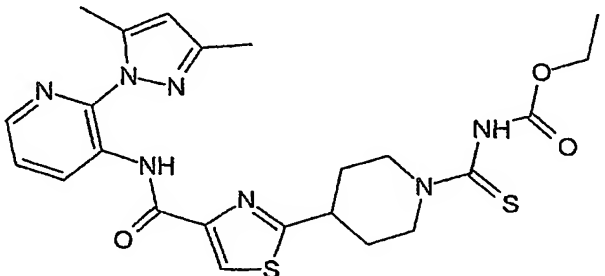
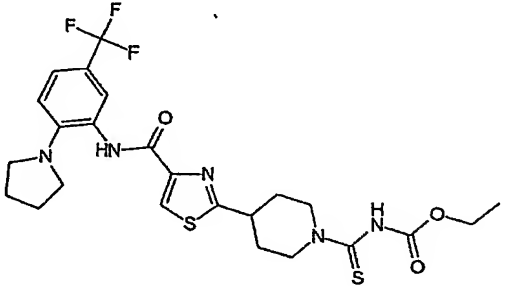
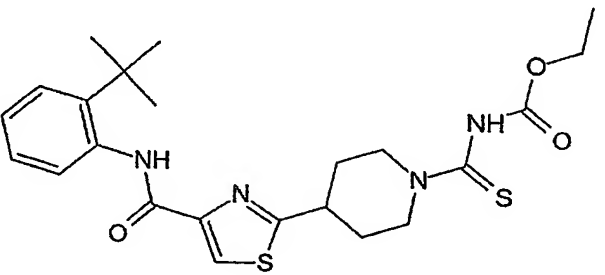
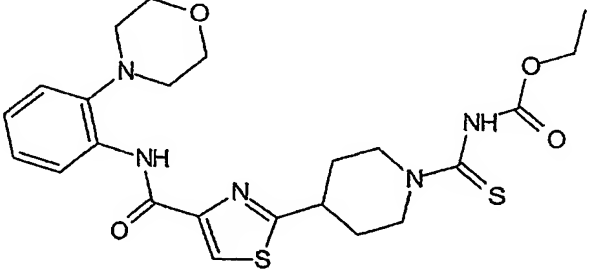
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 940 |  | |
| 941 |  | |
| 942 |  | |
| 943 |  | |

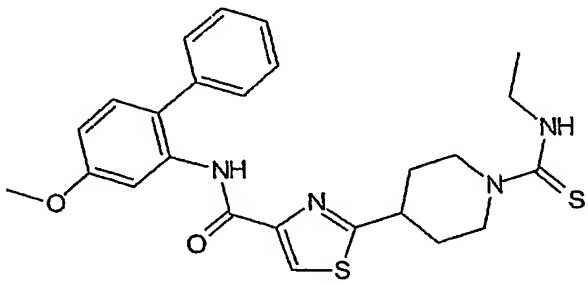
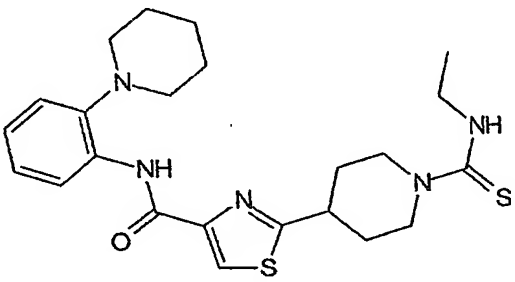
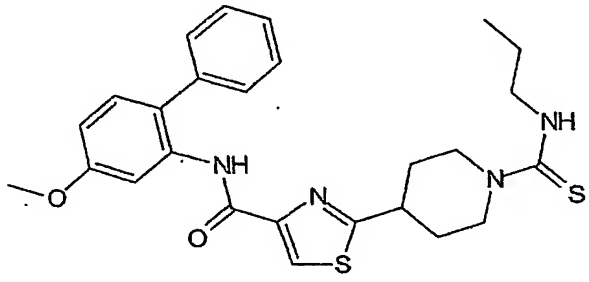
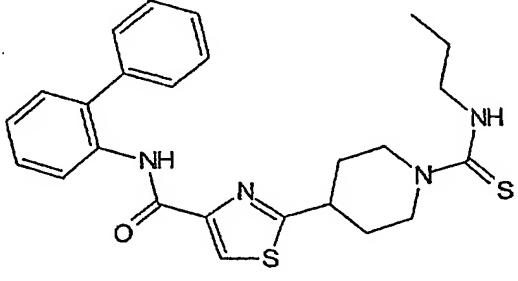
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 944 |  | |
| 945 |  | |
| 946 |  | |
| 947 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 948 |  | |
| 949 |  | |
| 950 |  | |
| 951 |  | |

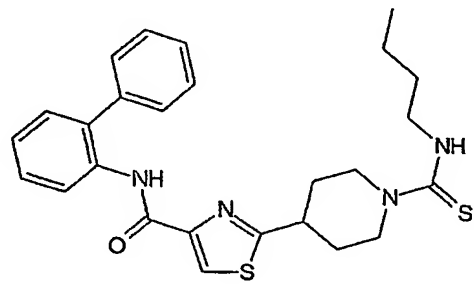
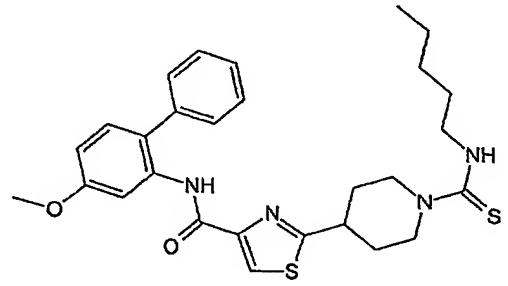
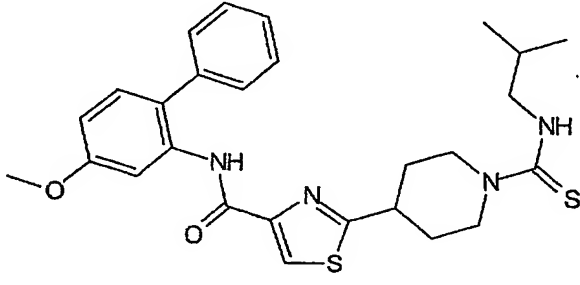
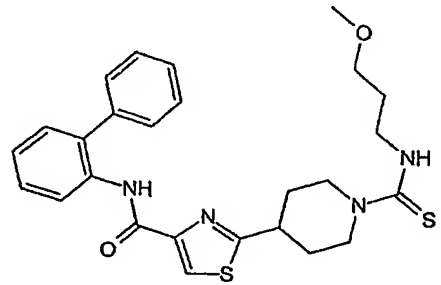
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 952 |  | |
| 953 |  | |
| 954 |  | |
| 955 |  | |

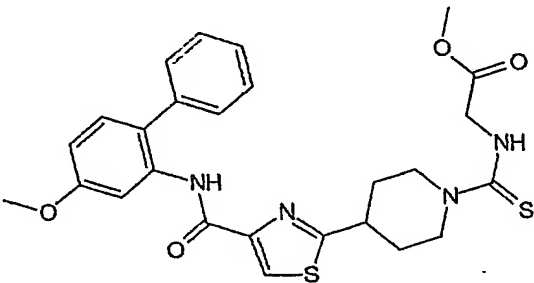
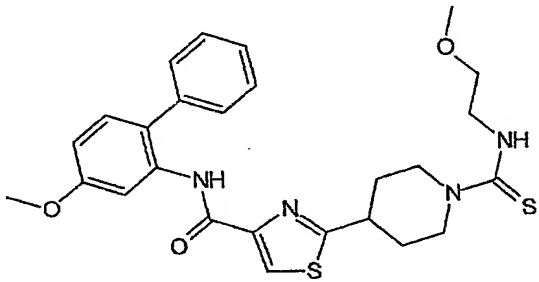
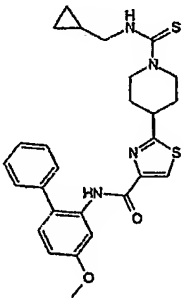
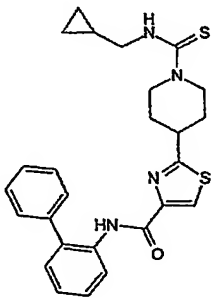


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 956 |  | |
| 957 |  | |
| 958 |  | |
| 959 |  | |

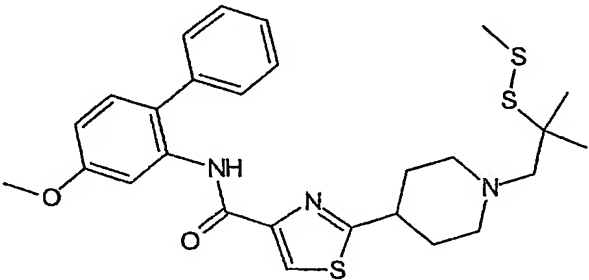
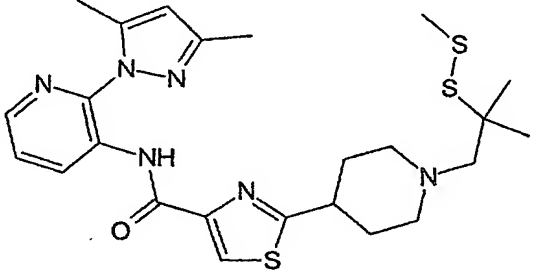
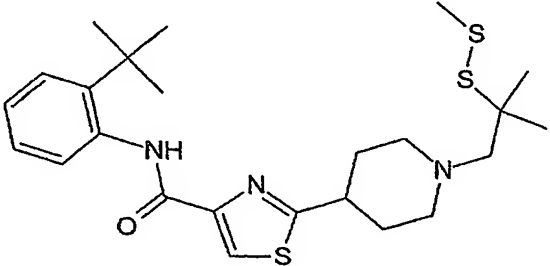
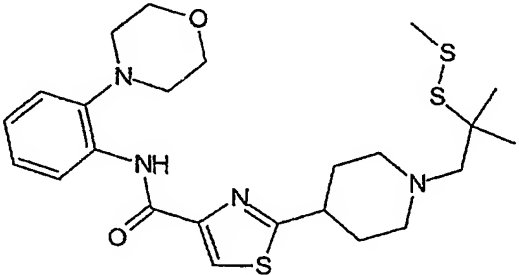
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 960 |  | |
| 961 |  | |
| 962 |  | |
| 963 |  | |

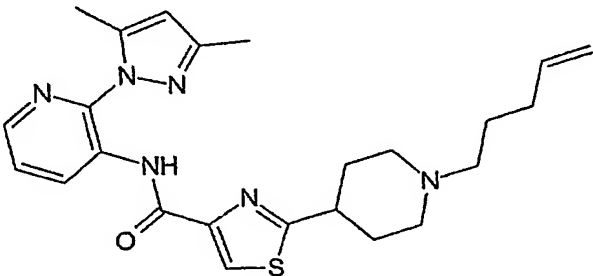
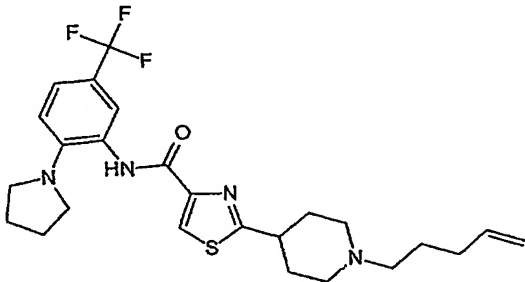
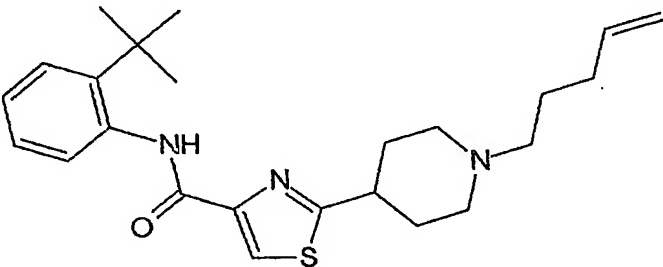
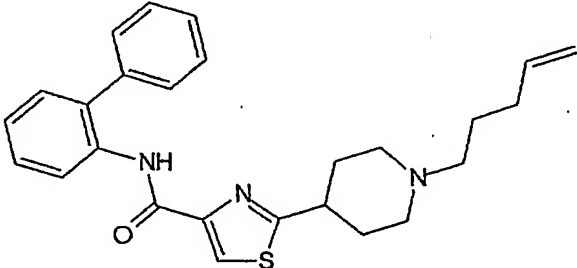


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 964 |  | |
| 965 |  | |
| 966 |  | |
| 967 |  | |

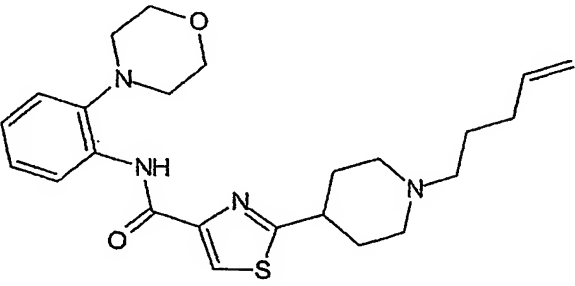
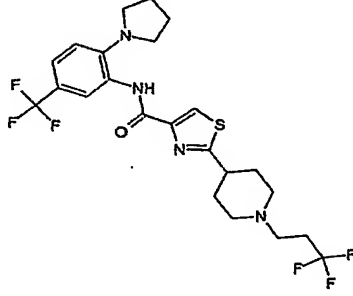
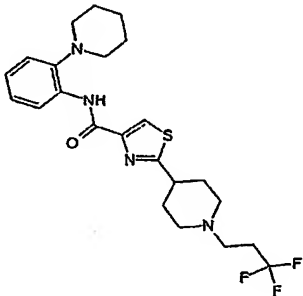
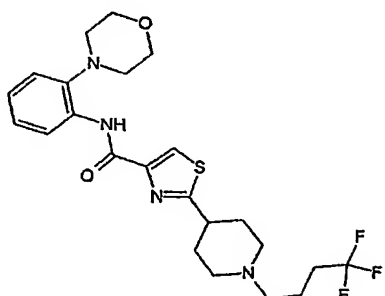
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 968 |  | |
| 969 |  | |
| 970 |  | |
| 971 |  | |

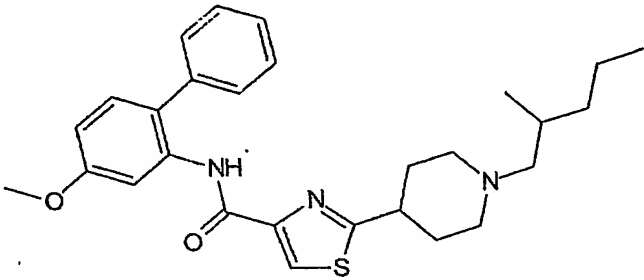
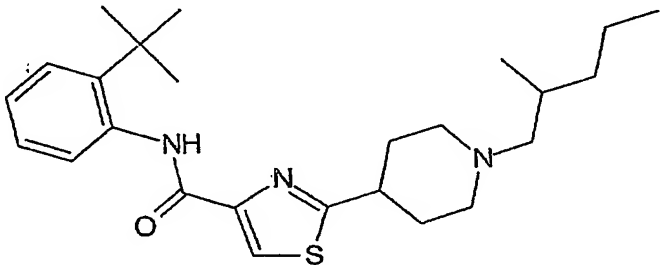
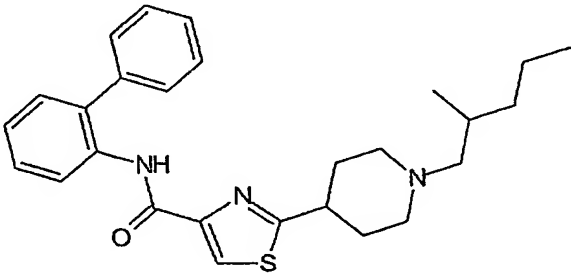
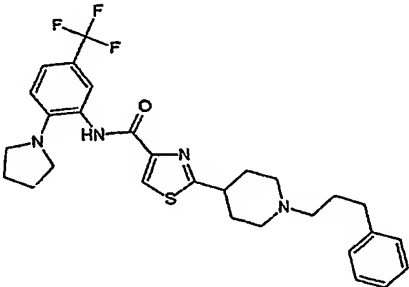


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 972 |  | |
| 973 |  | |
| 974 |  | |
| 975 |  | |

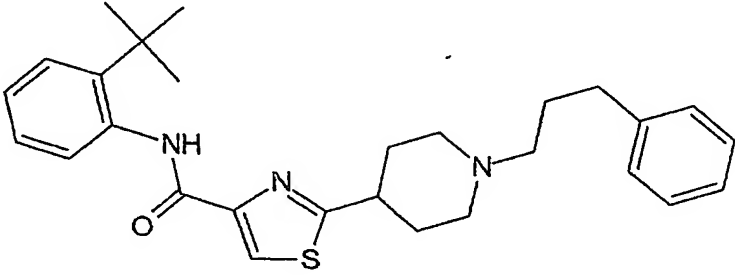
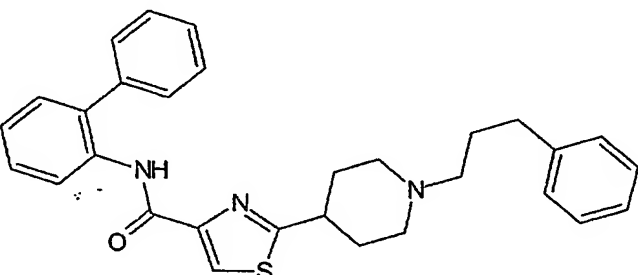
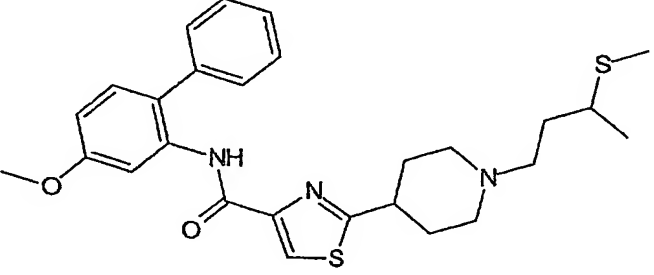
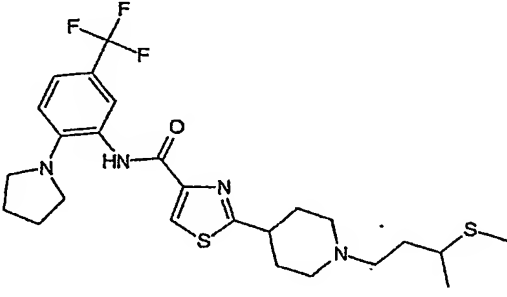
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 976 |  | |
| 977 |  | |
| 978 |  | |
| 979 |  | |

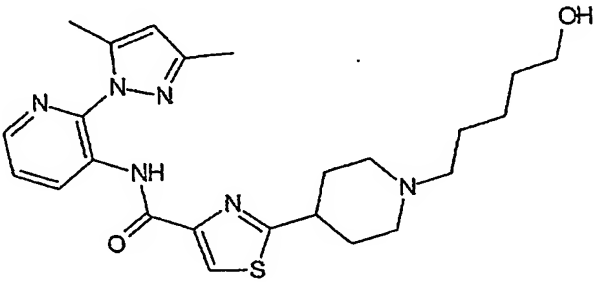
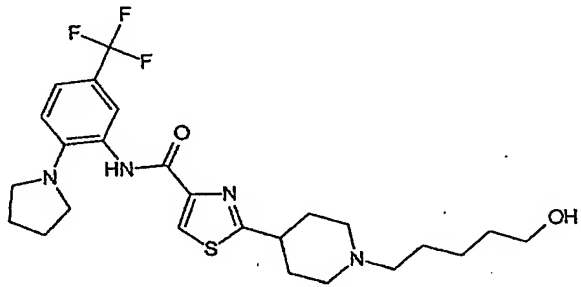
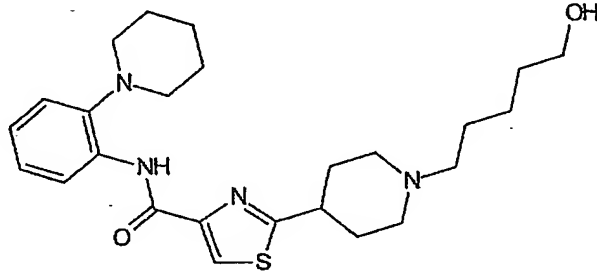
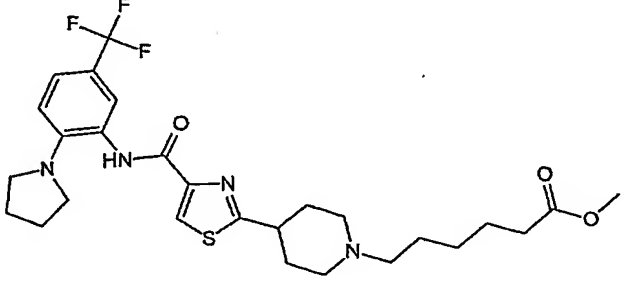


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 980 |  <chem>C=CCCN1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem> | |
| 981 |  <chem>FC(F)(F)CCN1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3N4CCNCC4)c2</chem> | |
| 982 |  <chem>FC(F)(F)CCN1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem> | |
| 983 |  <chem>FC(F)(F)CCN1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem> | |

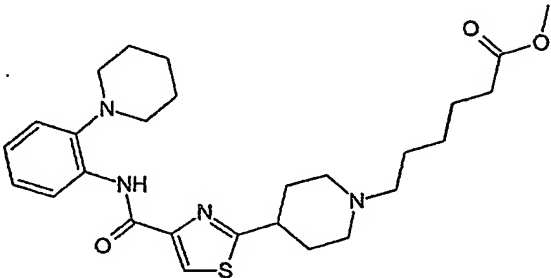
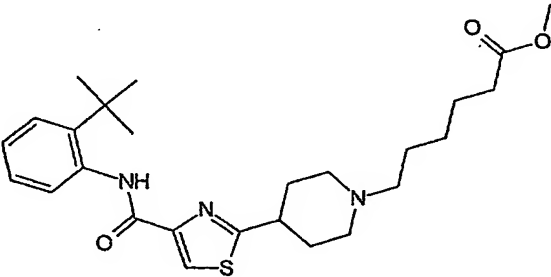
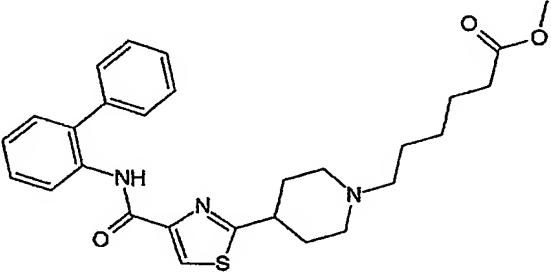
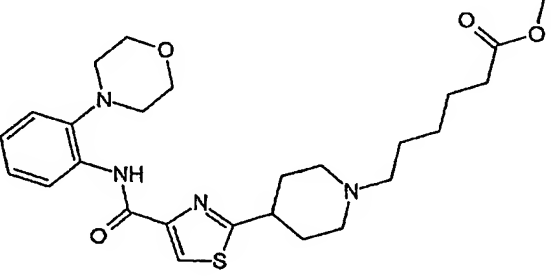
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 984 |  | |
| 985 |  | |
| 986 |  | |
| 987 |  | |

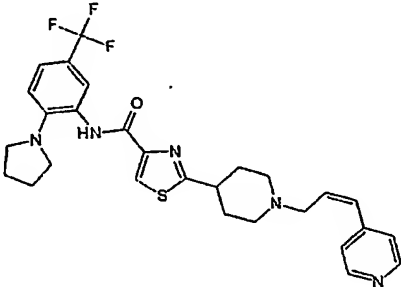
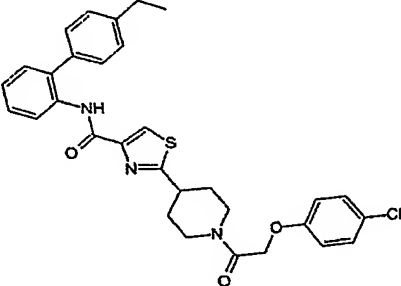
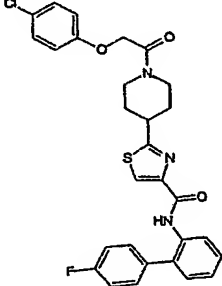
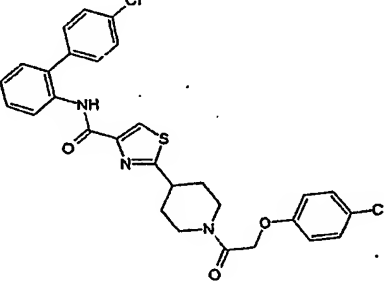


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 988 |  | |
| 989 |  | |
| 990 |  | |
| 991 |  | |

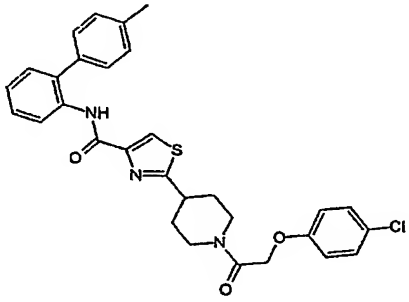
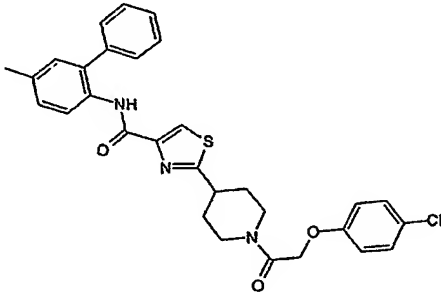
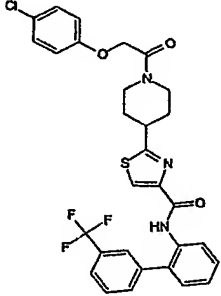
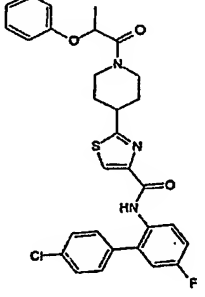
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|--|--------------|
| 992 |  | |
| 993 |  | |
| 994 |  | |
| 995 |  | |

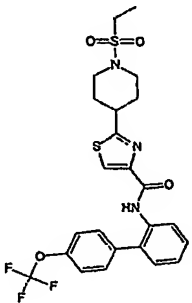
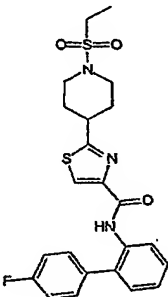
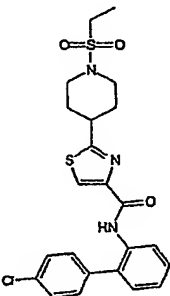
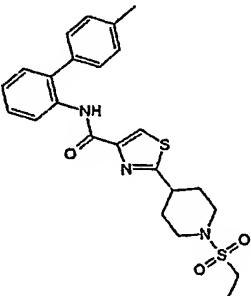


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|-----|---|--------------|
| 996 |  | |
| 997 |  | |
| 998 |  | |
| 999 |  | |

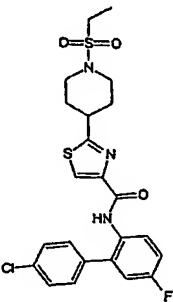
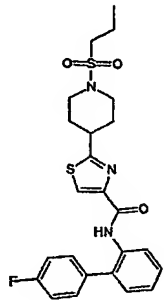
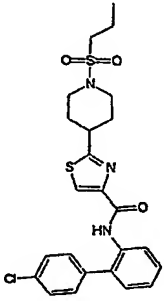
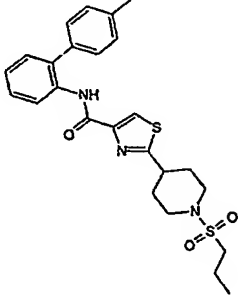
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1000 |  | |
| 1001 |  | |
| 1002 |  | |
| 1003 |  | |

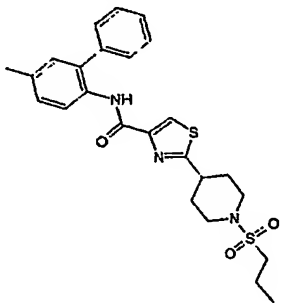
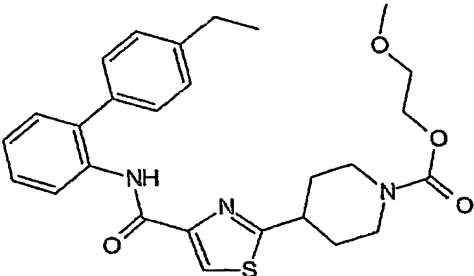
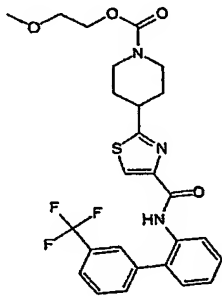
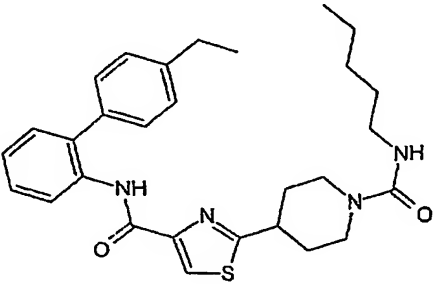


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1004 |  | |
| 1005 |  | |
| 1006 |  | |
| 1007 |  | |

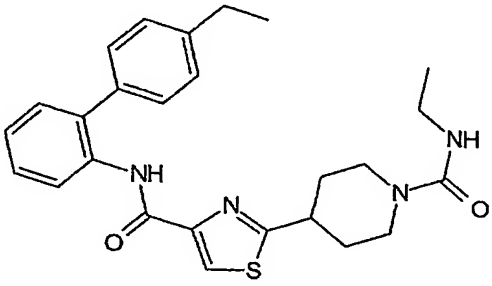
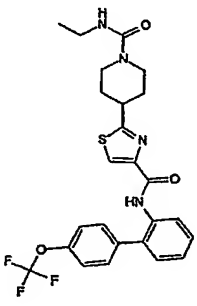
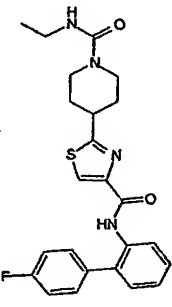
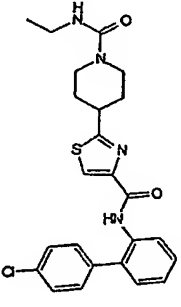
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1008 |  | |
| 1009 |  | |
| 1010 |  | |
| 1011 |  | |

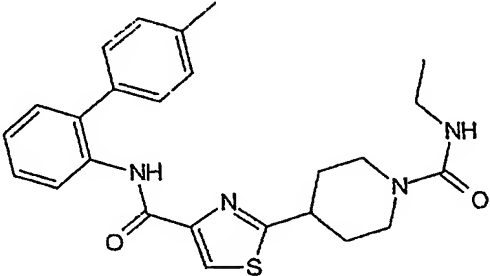
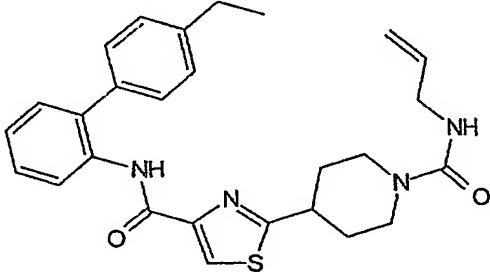
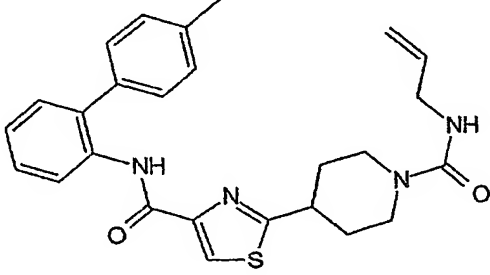
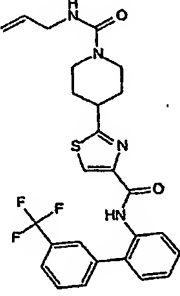


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1012 |  | |
| 1013 |  | |
| 1014 |  | |
| 1015 |  | |

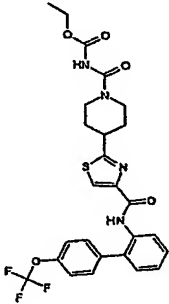
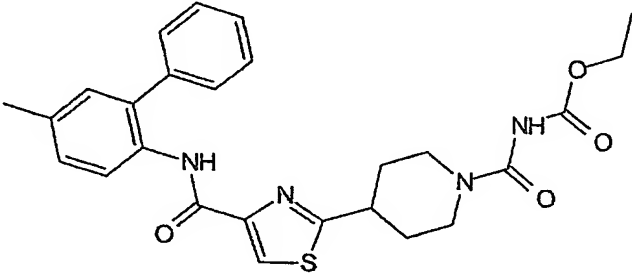
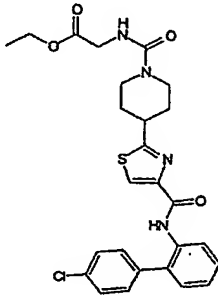
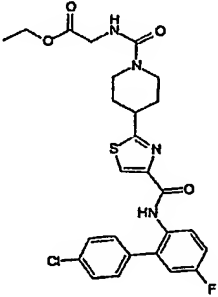
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1016 |  | |
| 1017 |  | |
| 1018 |  | |
| 1019 |  | |

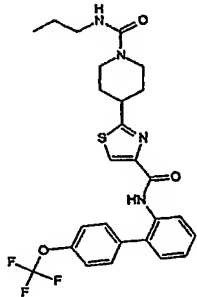
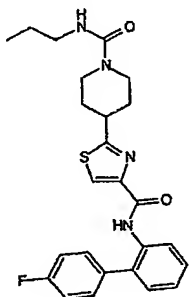
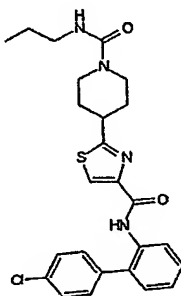
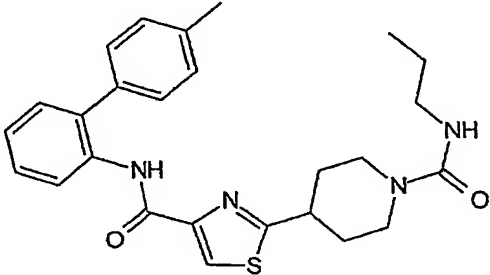


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1020 |  | |
| 1021 |  | |
| 1022 |  | |
| 1023 |  | |

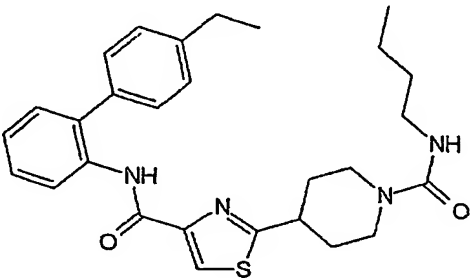
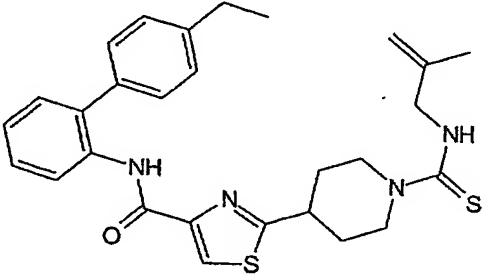
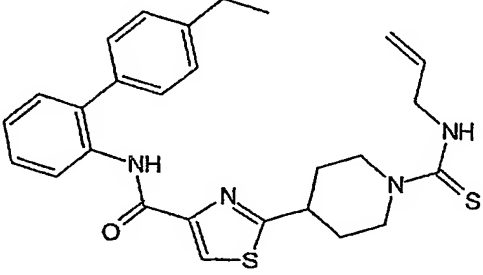
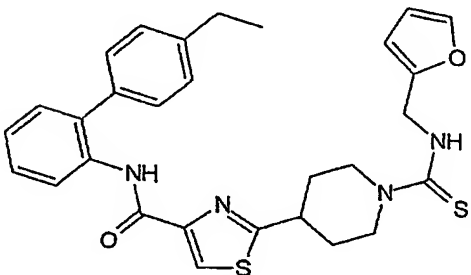
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1024 |  | |
| 1025 |  | |
| 1026 |  | |
| 1027 |  | |

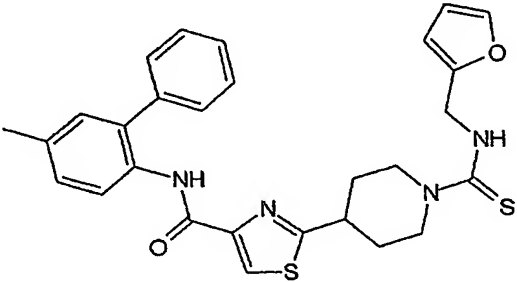
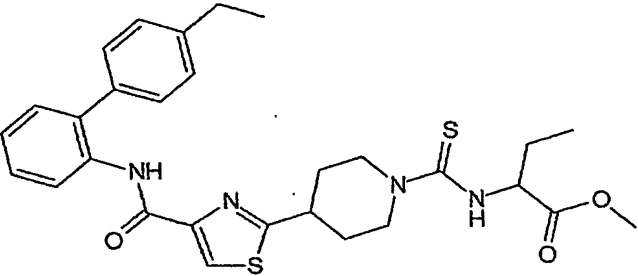
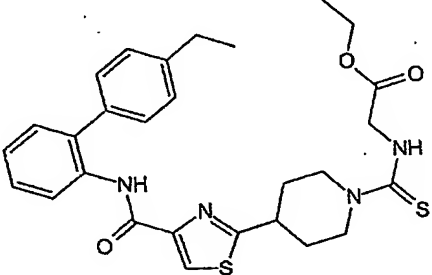
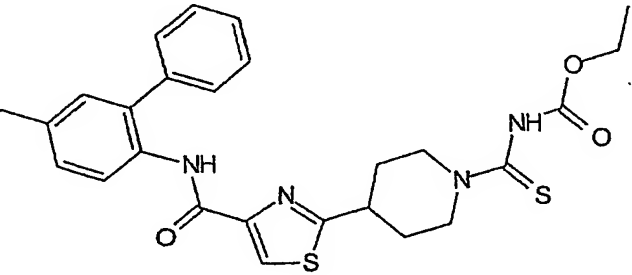


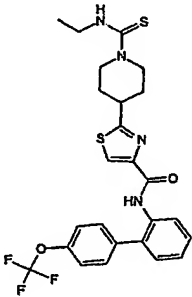
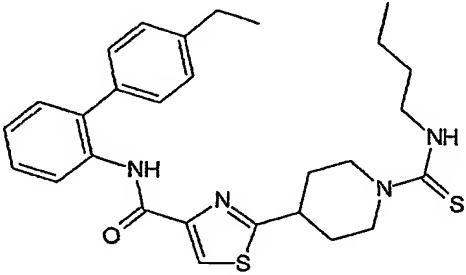
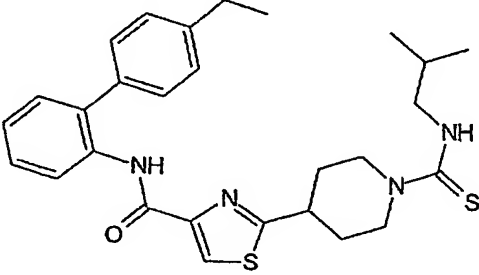
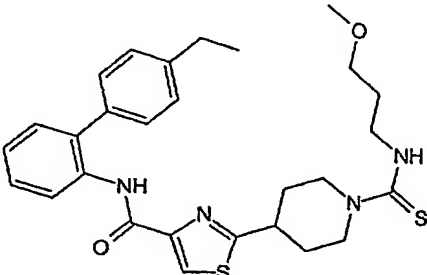
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1028 |  | |
| 1029 |  | |
| 1030 |  | |
| 1031 |  | |

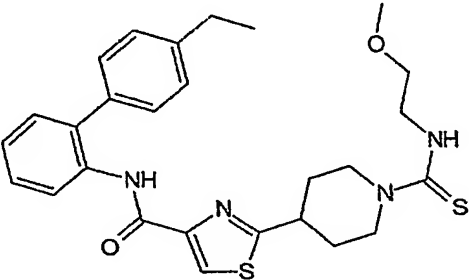
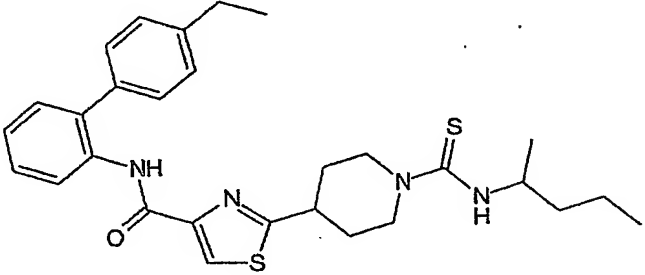
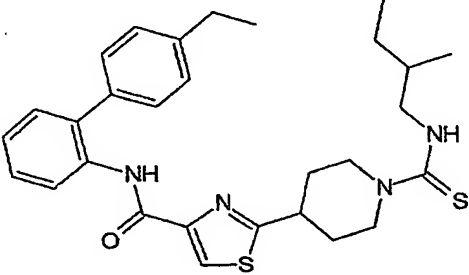
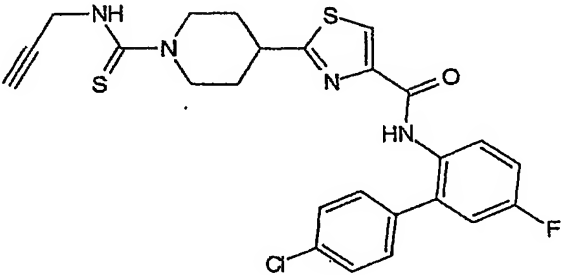
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1032 |  | |
| 1033 |  | |
| 1034 |  | |
| 1035 |  | |



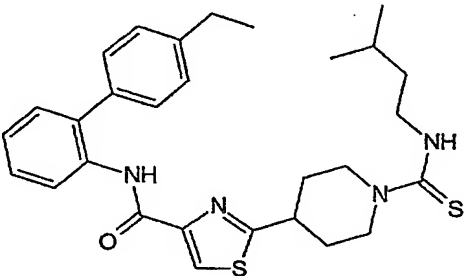
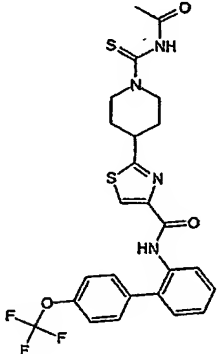
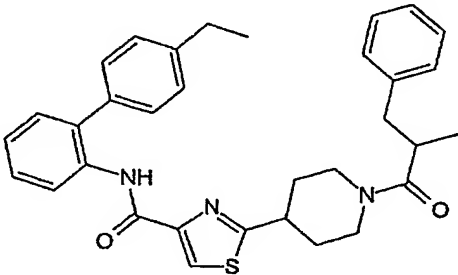
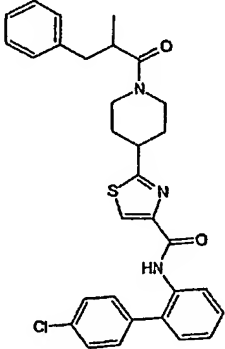
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1036 |  | |
| 1037 |  | |
| 1038 |  | |
| 1039 |  | |

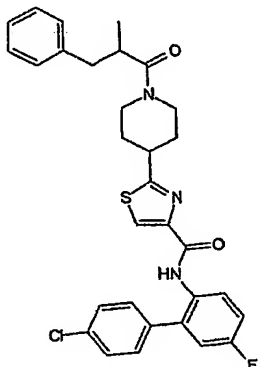
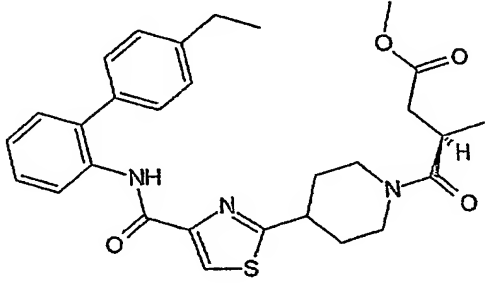
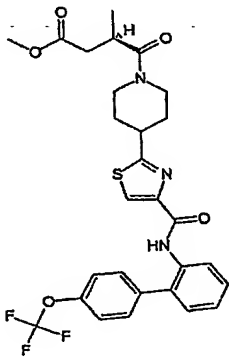
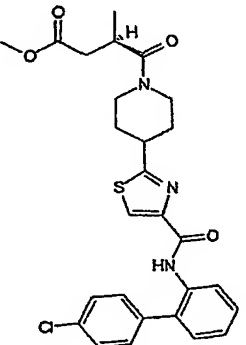
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1040 |  | |
| 1041 |  | |
| 1042 |  | |
| 1043 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1044 |  | |
| 1045 |  | |
| 1046 |  | |
| 1047 |  | |

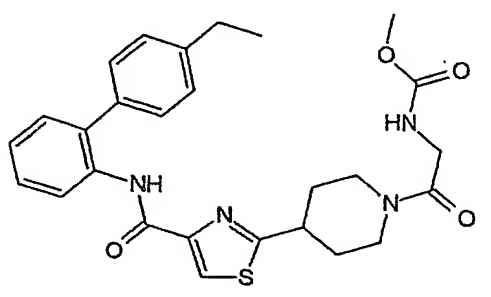
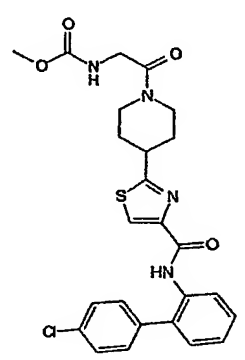
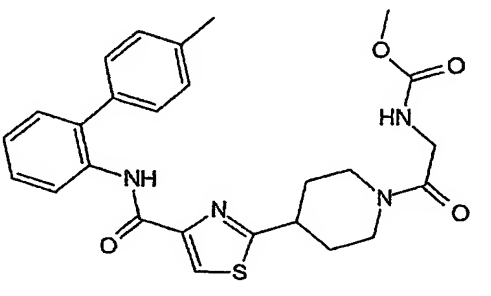
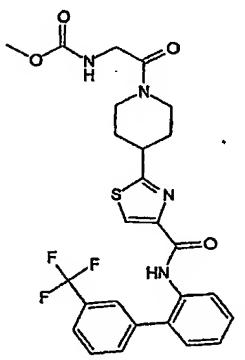
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1048 |  | |
| 1049 |  | |
| 1050 |  | |
| 1051 |  | |

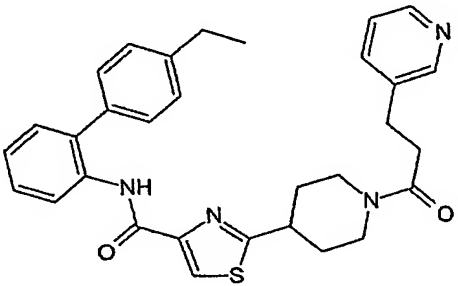
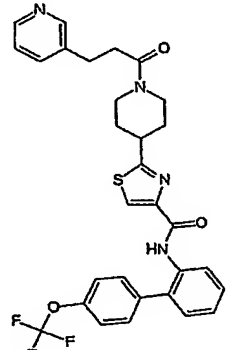
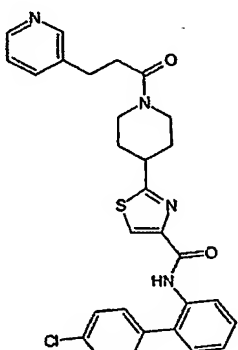
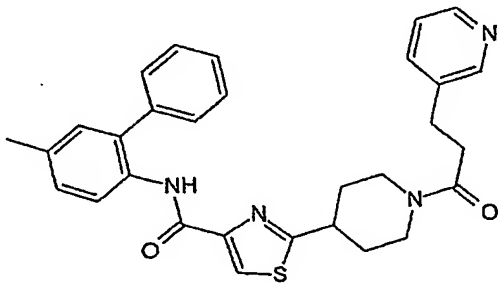


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1052 |  | |
| 1053 |  | |
| 1054 |  | |
| 1055 |  | |

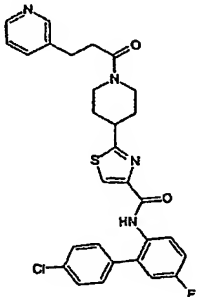
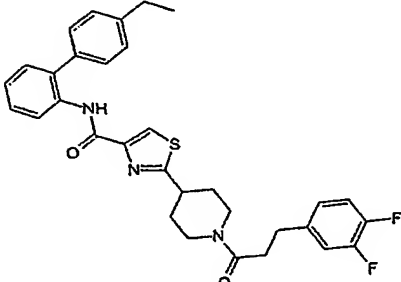
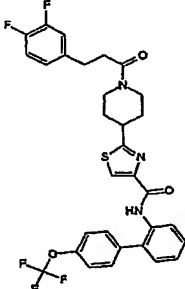
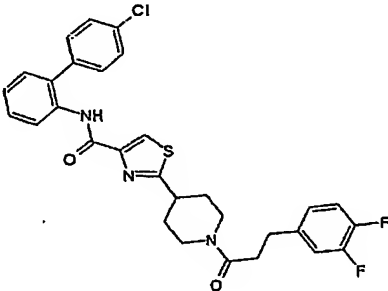
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1056 |  | |
| 1057 |  | |
| 1058 |  | |
| 1059 |  | |

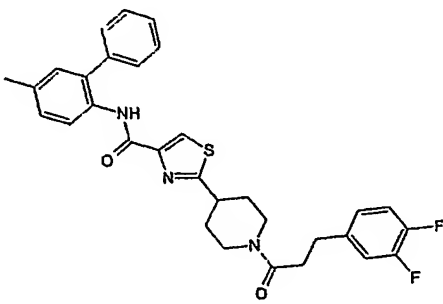
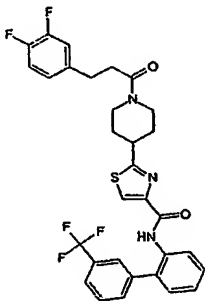
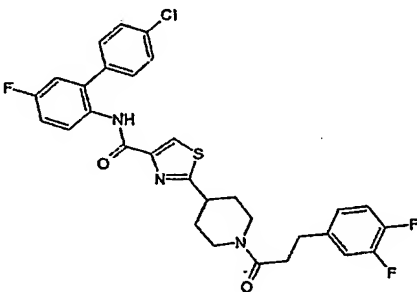
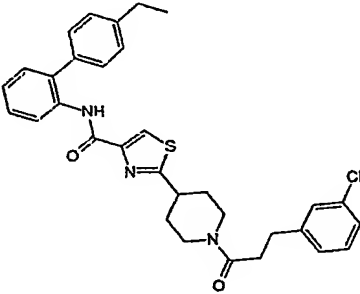


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1060 |  | |
| 1061 |  | |
| 1062 |  | |
| 1063 |  | |

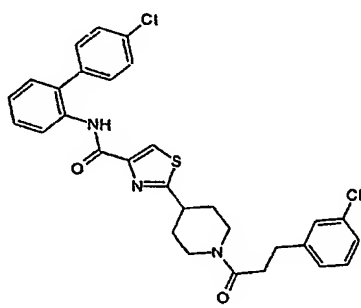
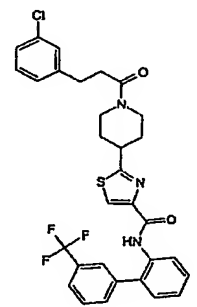
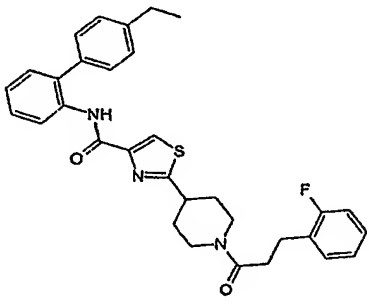
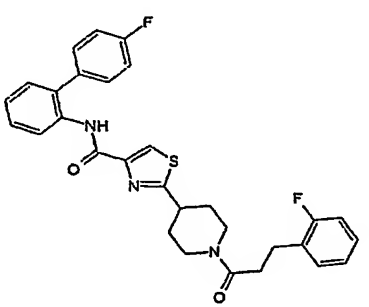
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1064 |  | |
| 1065 |  | |
| 1066 |  | |
| 1067 |  | |

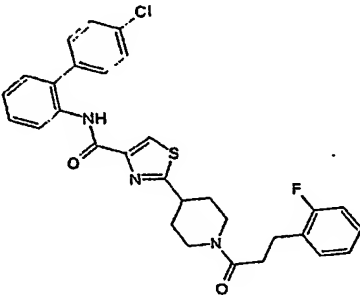
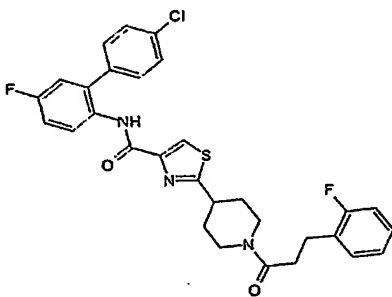
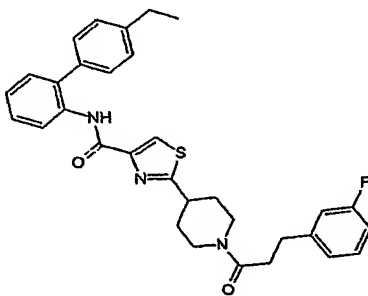
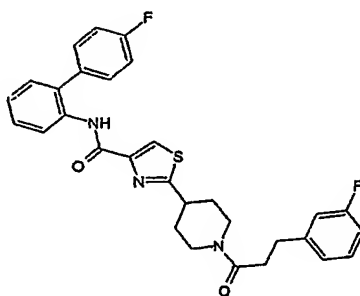


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1068 |  | |
| 1069 |  | |
| 1070 |  | |
| 1071 |  | |

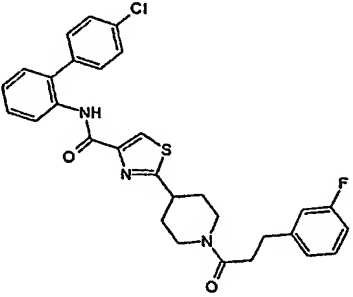
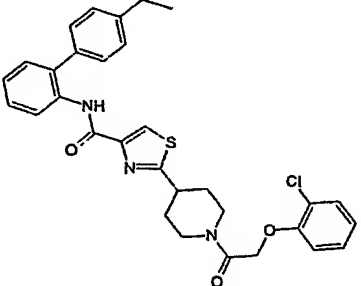
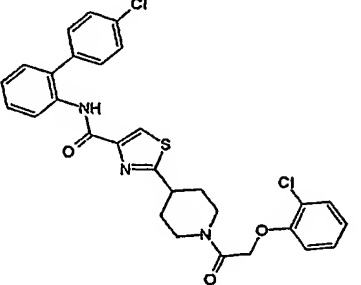
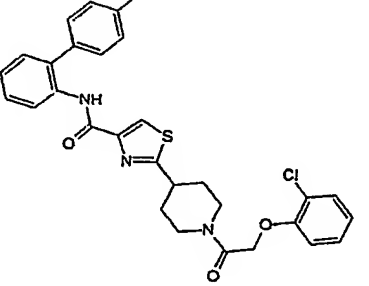
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1072 |  | |
| 1073 |  | |
| 1074 |  | |
| 1075 |  | |

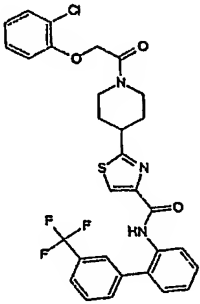
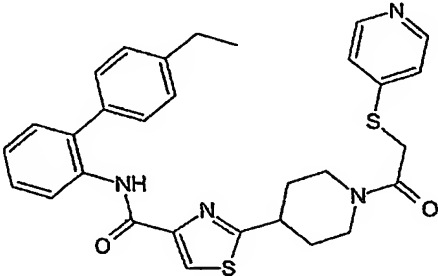
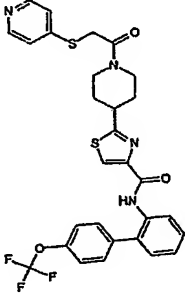
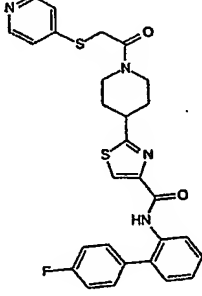


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1076 |  | |
| 1077 |  | |
| 1078 |  | |
| 1079 |  | |

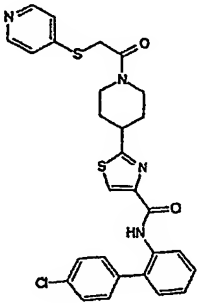
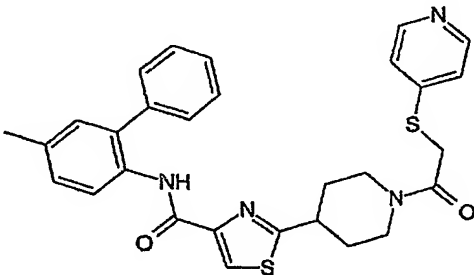
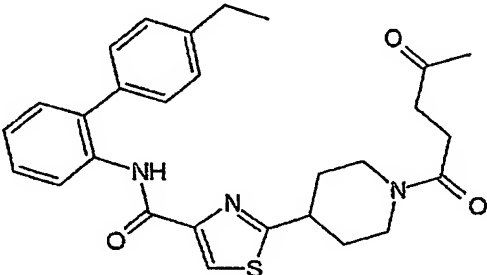
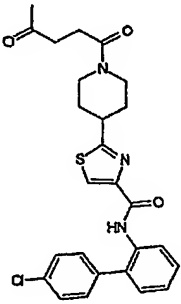
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1080 |  | |
| 1081 |  | |
| 1082 |  | |
| 1083 |  | |

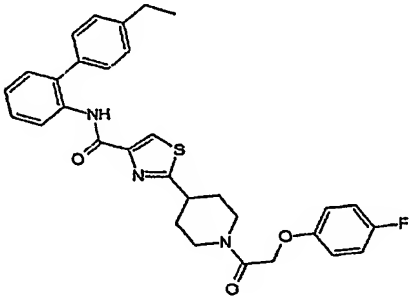
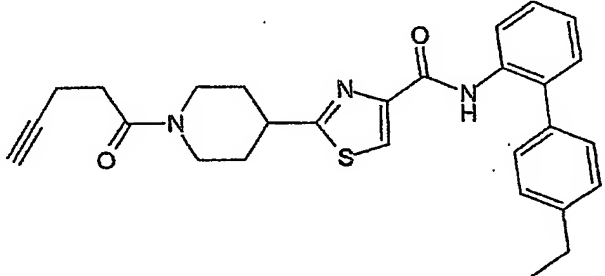
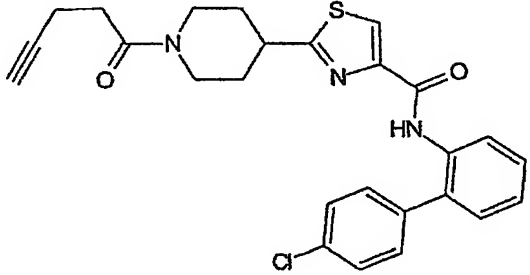
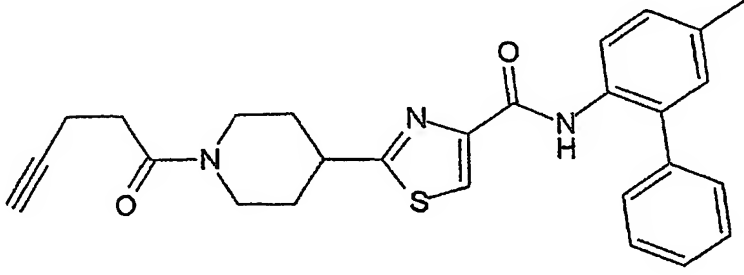


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1084 |  | |
| 1085 |  | |
| 1086 |  | |
| 1087 |  | |

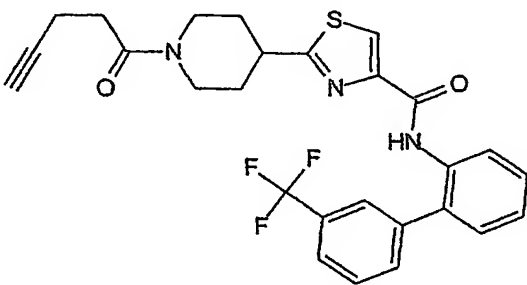
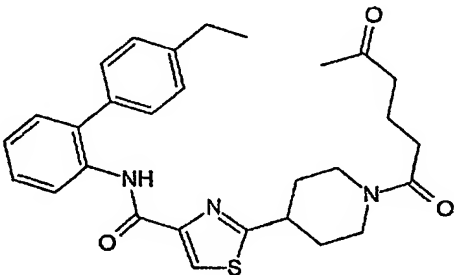
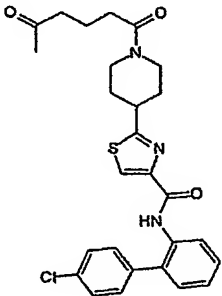
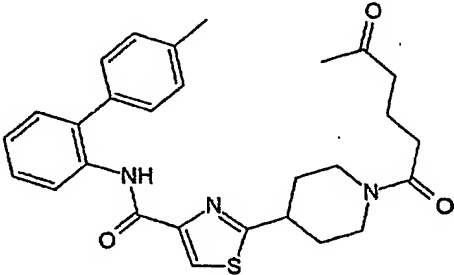
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1088 |  | |
| 1089 |  | |
| 1090 |  | |
| 1091 |  | |

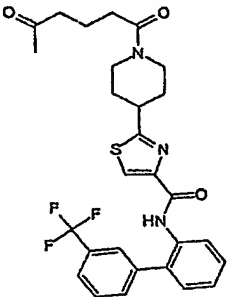
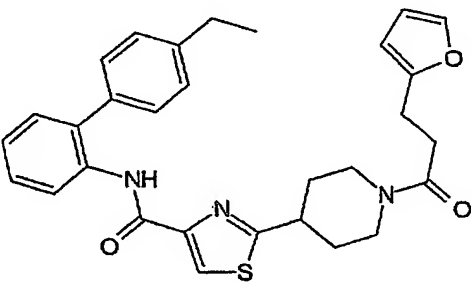
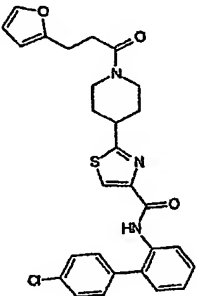
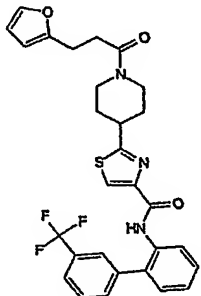


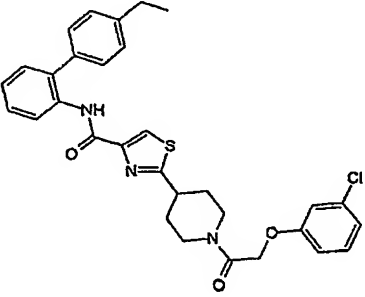
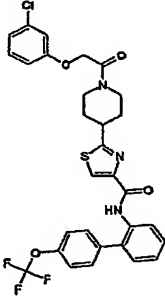
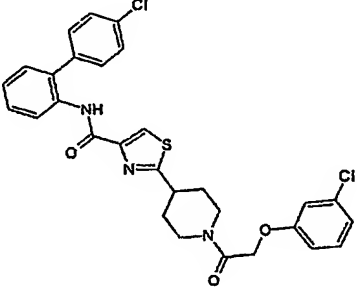
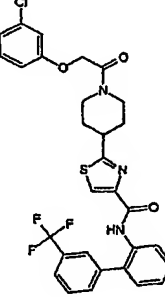
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1092 |  | |
| 1093 |  | |
| 1094 |  | |
| 1095 |  | |

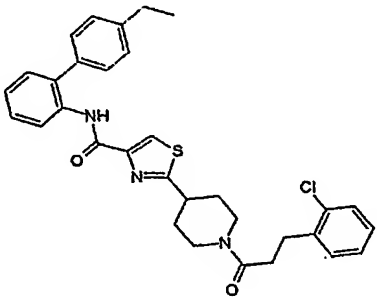
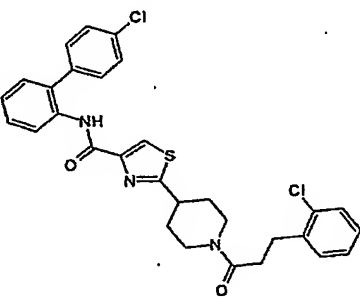
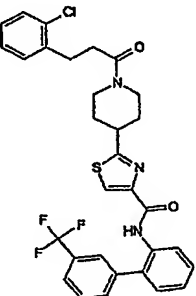
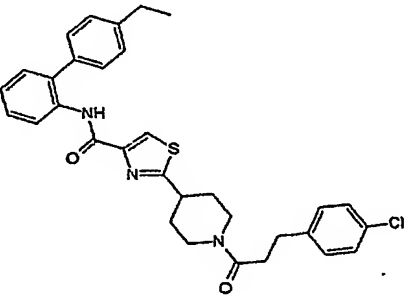
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1096 |  | |
| 1097 |  | |
| 1098 |  | |
| 1099 |  | |

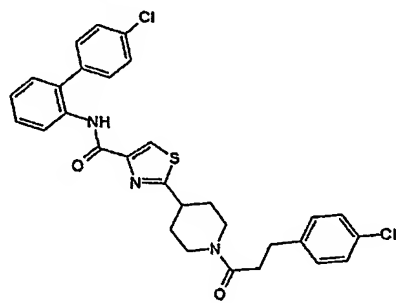
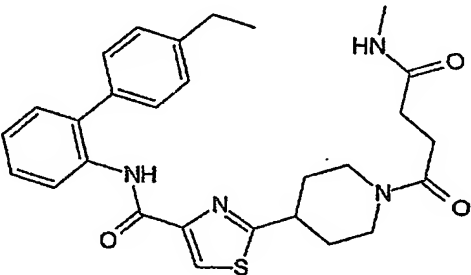
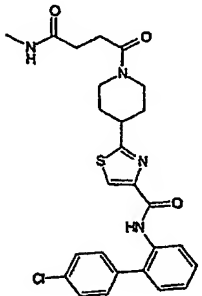
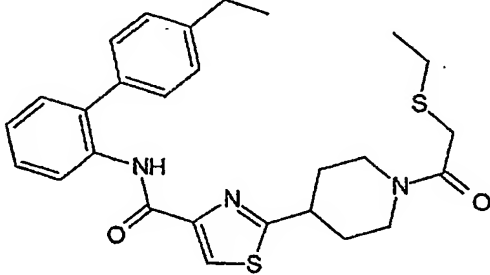


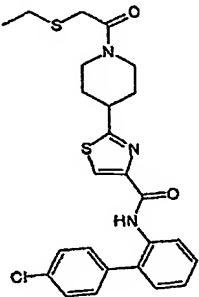
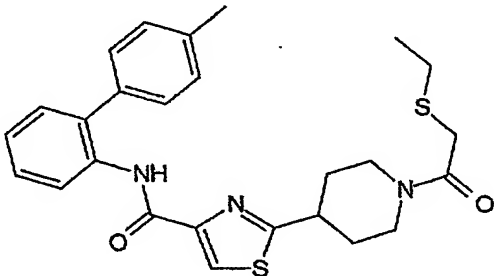
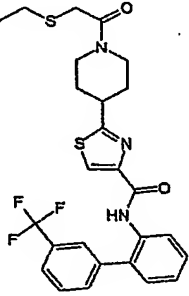
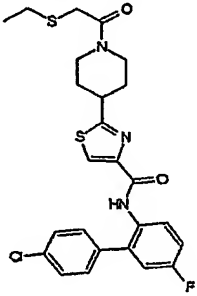
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1100 |  | |
| 1101 |  | |
| 1102 |  | |
| 1103 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1104 |  | |
| 1105 |  | |
| 1106 |  | |
| 1107 |  | |

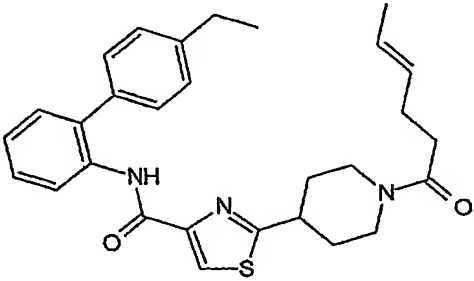
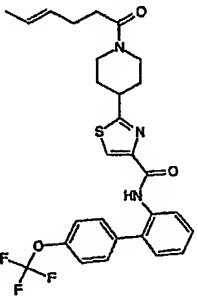
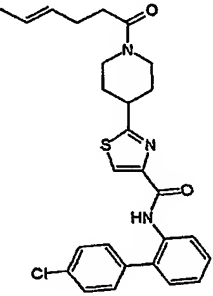
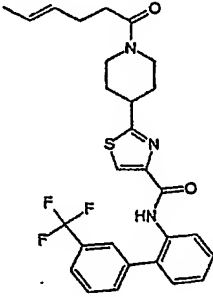
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1108 |  | |
| 1109 |  | |
| 1110 |  | |
| 1111 |  | |

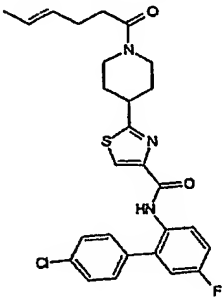
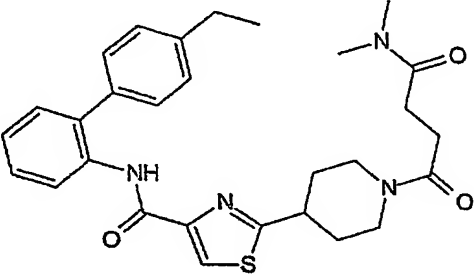
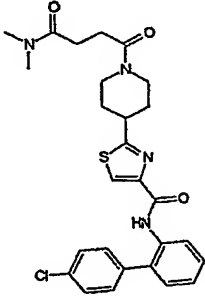
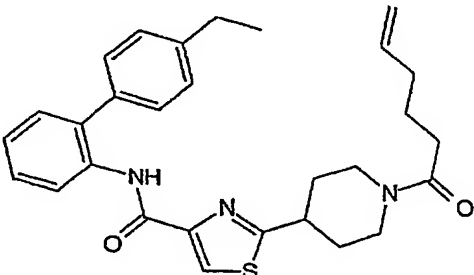
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1112 |  | |
| 1113 |  | |
| 1114 |  | |
| 1115 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1116 |  | |
| 1117 |  | |
| 1118 |  | |
| 1119 |  | |

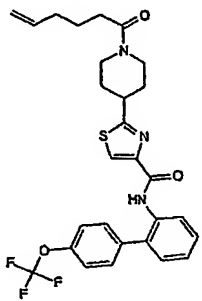
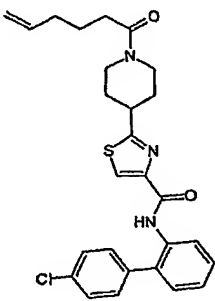
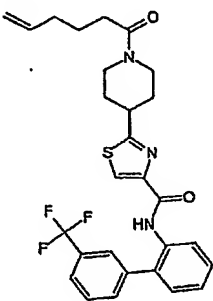
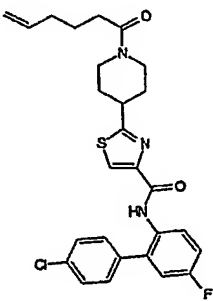
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1120 |  | |
| 1121 |  | |
| 1122 |  | |
| 1123 |  | |

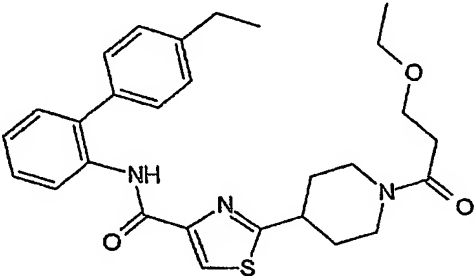
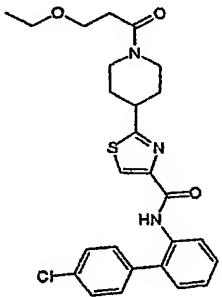
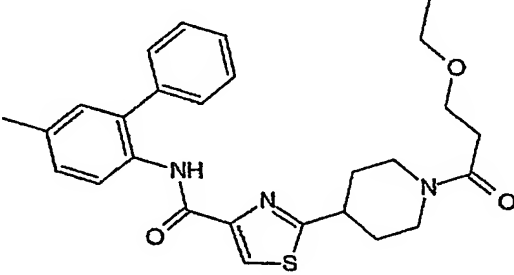
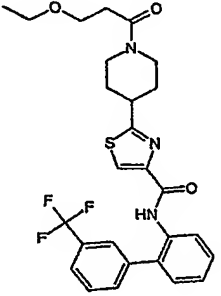


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1124 |  | |
| 1125 |  | |
| 1126 |  | |
| 1127 |  | |

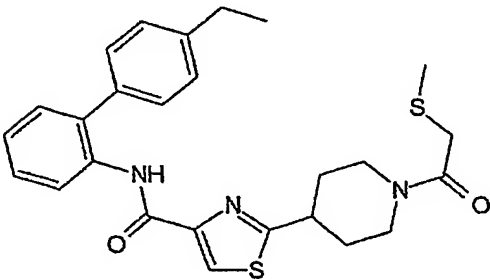
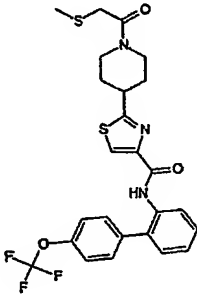
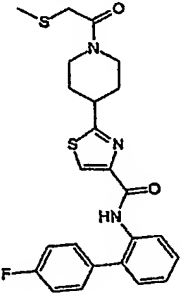
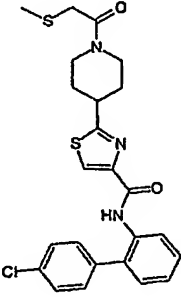
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1128 |  | |
| 1129 |  | |
| 1130 |  | |
| 1131 |  | |

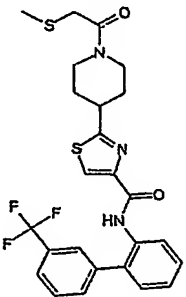
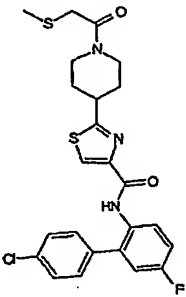
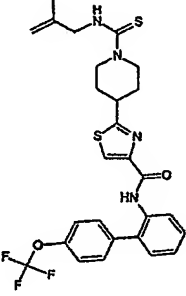
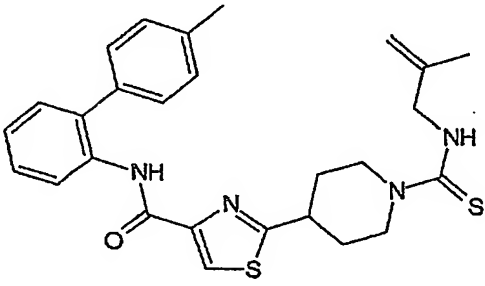


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1132 |  | |
| 1133 |  | |
| 1134 |  | |
| 1135 |  | |

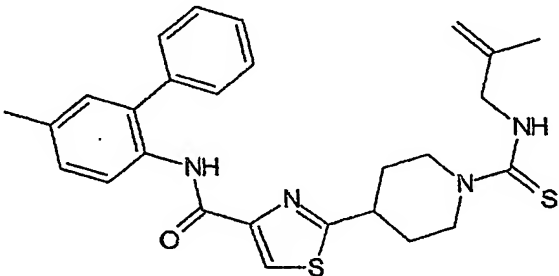
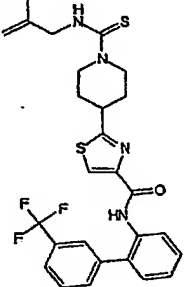
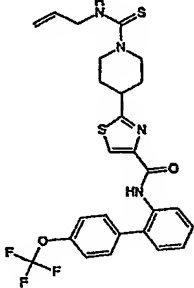
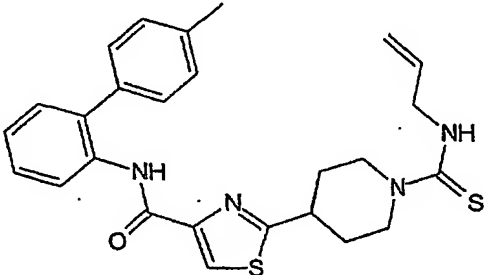
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1136 |  | |
| 1137 |  | |
| 1138 |  | |
| 1139 |  | |

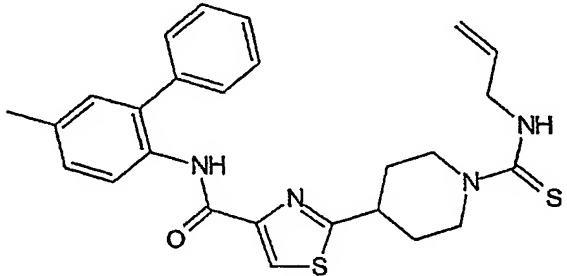
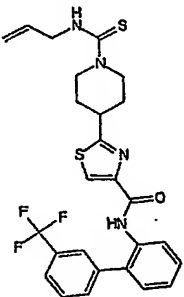
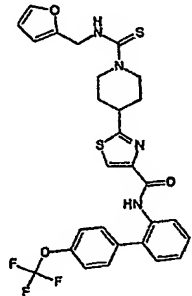
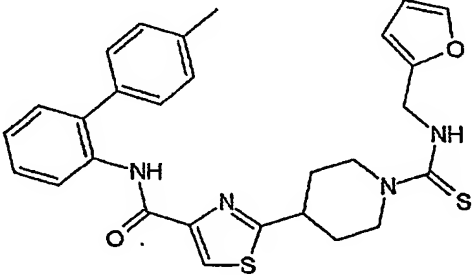


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1140 |  | |
| 1141 |  | |
| 1142 |  | |
| 1143 |  | |

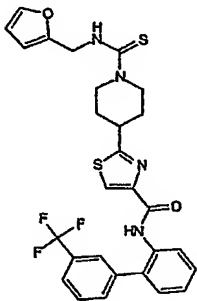
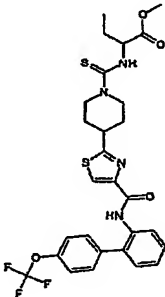
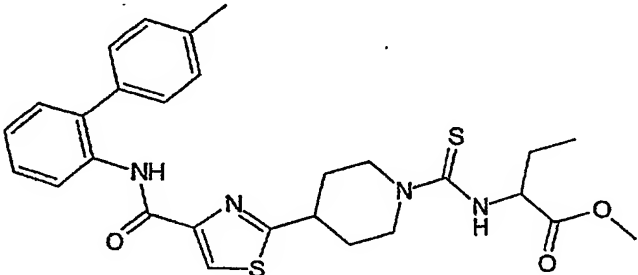
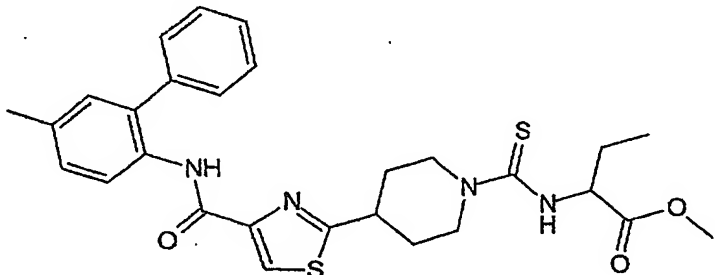
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1144 |  | |
| 1145 |  | |
| 1146 |  | |
| 1147 |  | |

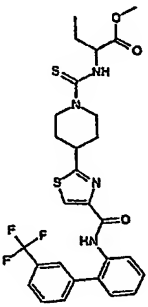
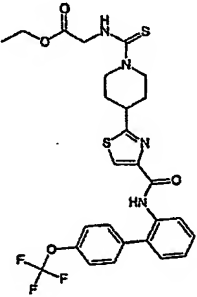
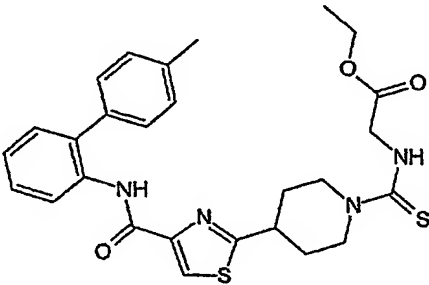
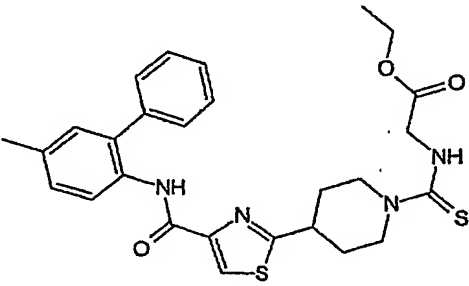


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1148 |  | |
| 1149 |  | |
| 1150 |  | |
| 1151 |  | |

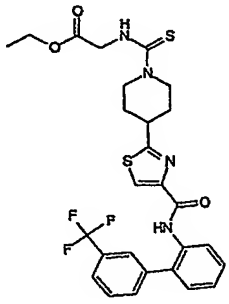
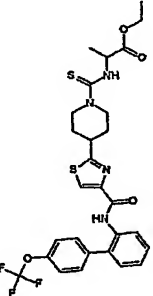
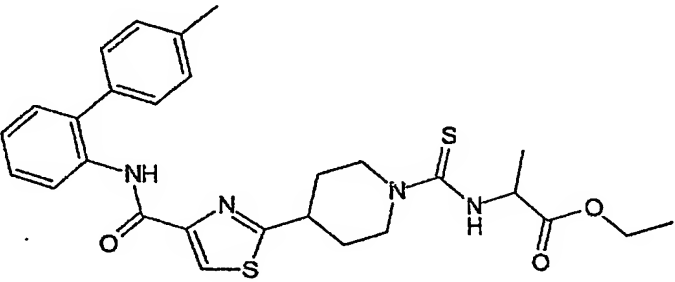
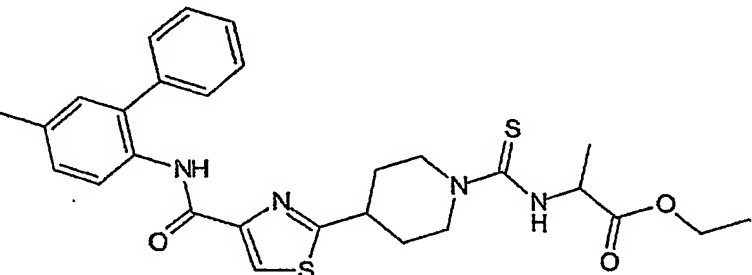
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1152 |  | |
| 1153 |  | |
| 1154 |  | |
| 1155 |  | |

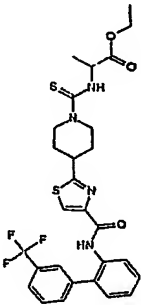
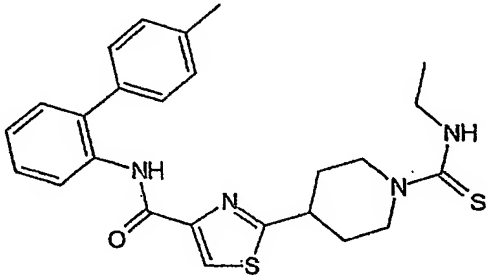
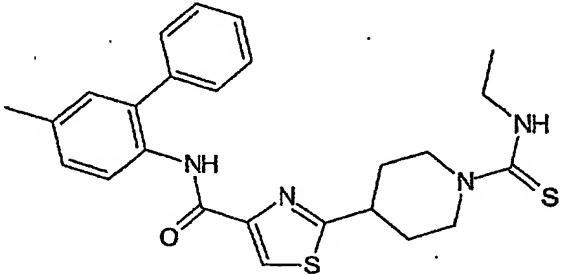
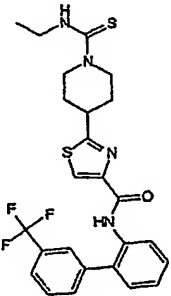


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1156 |  | |
| 1157 |  | |
| 1158 |  | |
| 1159 |  | |

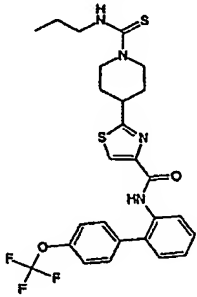
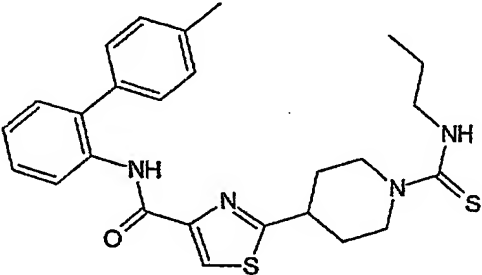
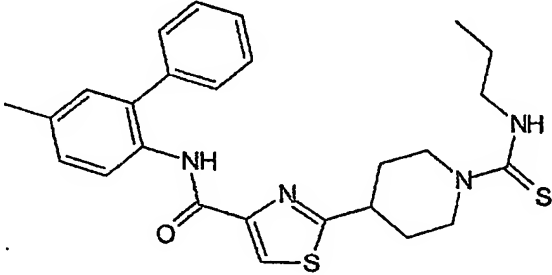
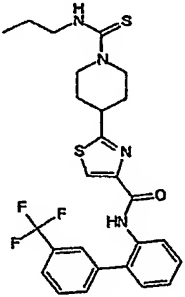
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1160 |  | |
| 1161 |  | |
| 1162 |  | |
| 1163 |  | |

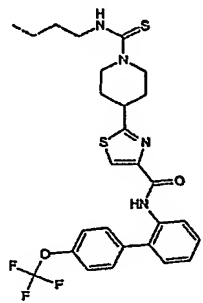
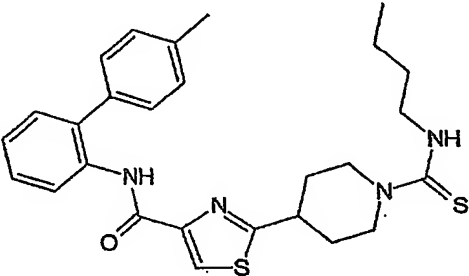
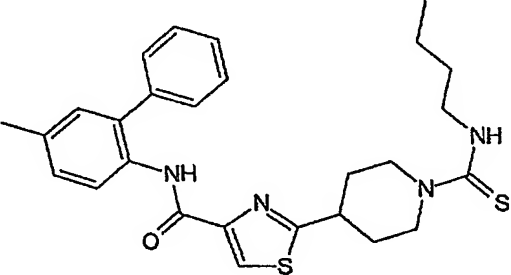
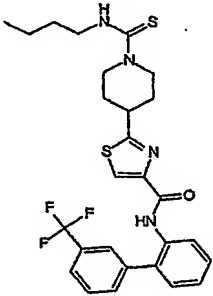


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1164 |  | |
| 1165 |  | |
| 1166 |  | |
| 1167 |  | |

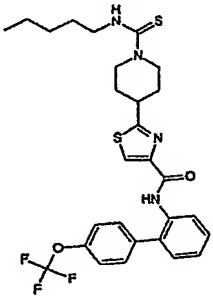
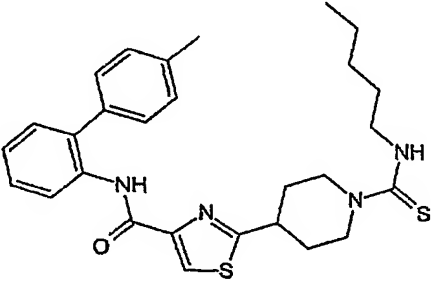
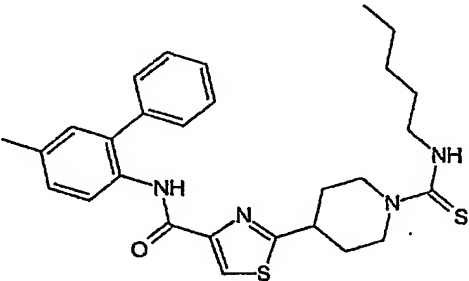
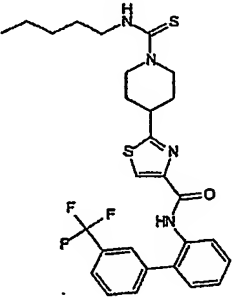
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1168 |  | |
| 1169 |  | |
| 1170 |  | |
| 1171 |  | |

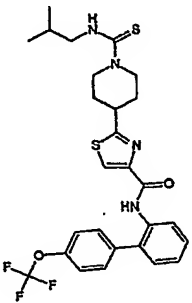
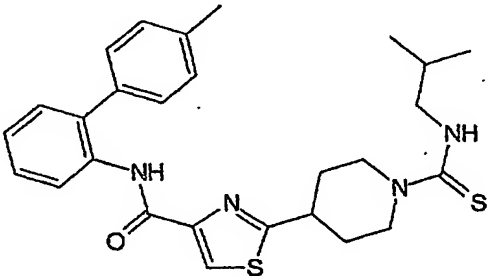
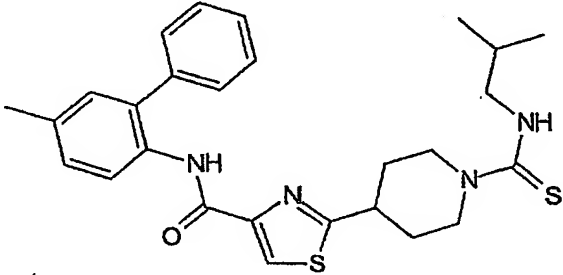
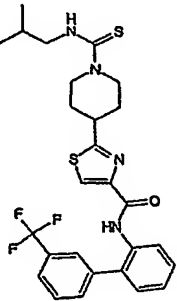


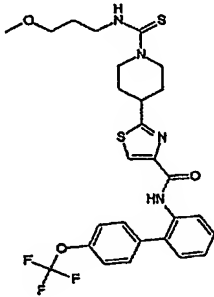
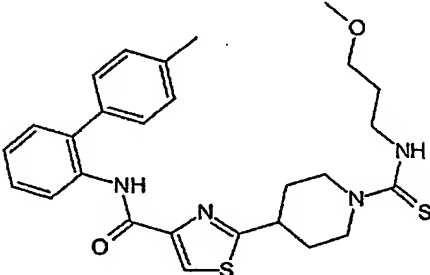
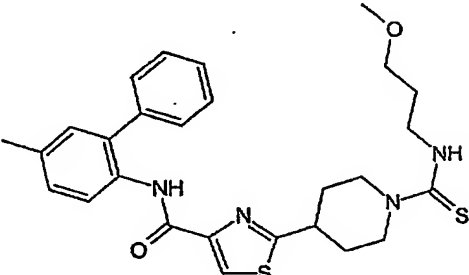
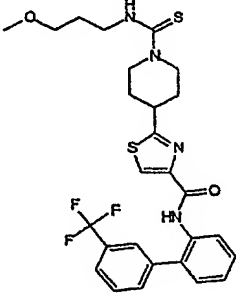
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1172 |  | |
| 1173 |  | |
| 1174 |  | |
| 1175 |  | |

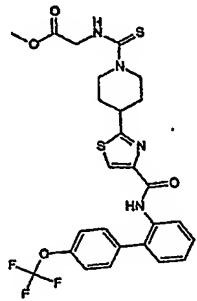
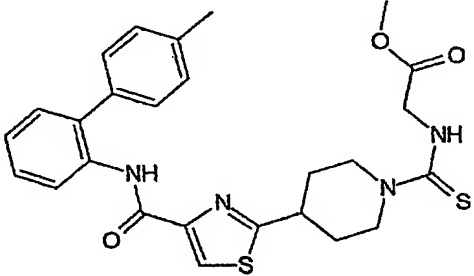
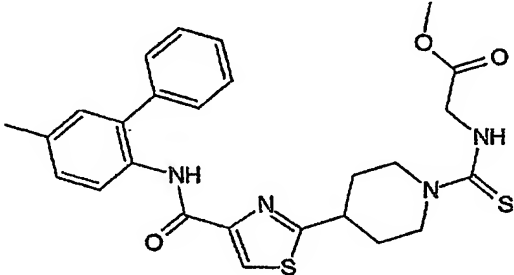
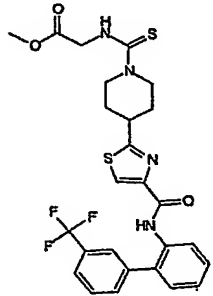
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1176 |  | |
| 1177 |  | |
| 1178 |  | |
| 1179 |  | |



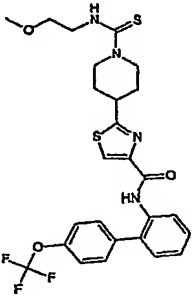
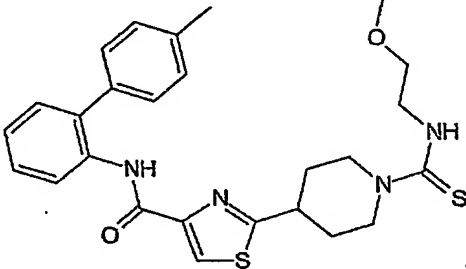
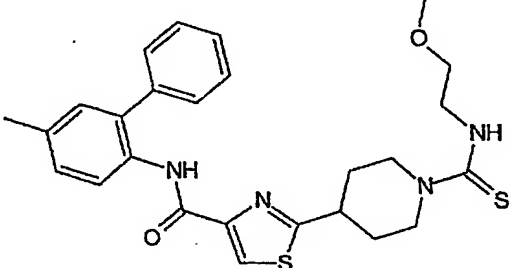
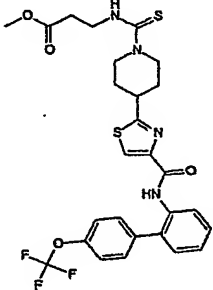
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1180 |  | |
| 1181 |  | |
| 1182 |  | |
| 1183 |  | |

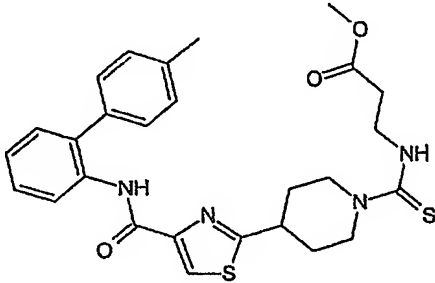
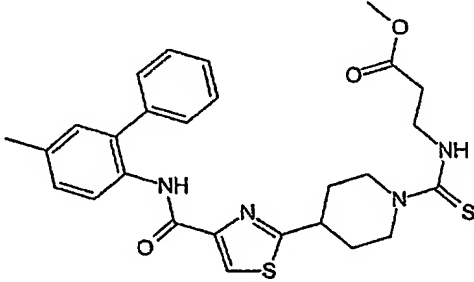
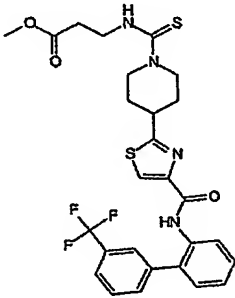
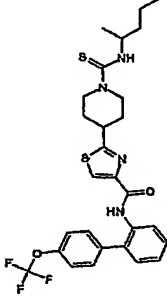
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1184 |  | |
| 1185 |  | |
| 1186 |  | |
| 1187 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1188 |  | |
| 1189 |  | |
| 1190 |  | |
| 1191 |  | |

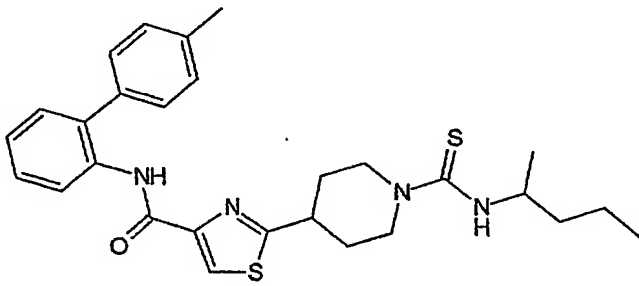
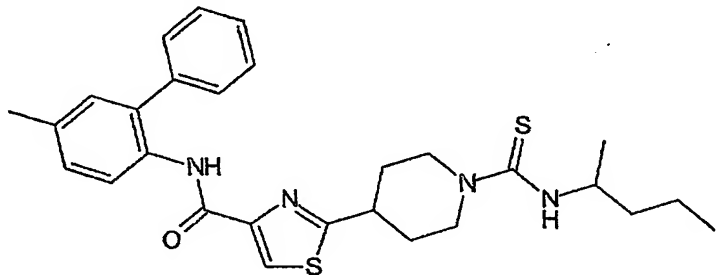
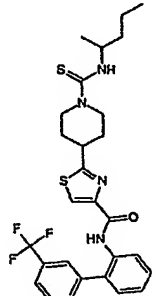
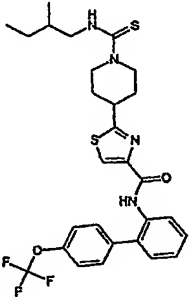
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1192 |  | |
| 1193 |  | |
| 1194 |  | |
| 1195 |  | |

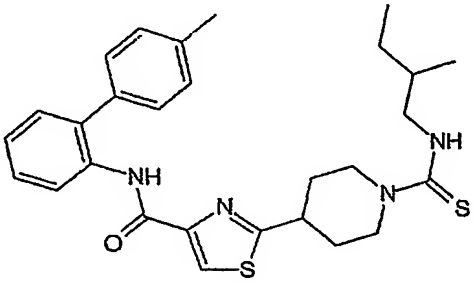
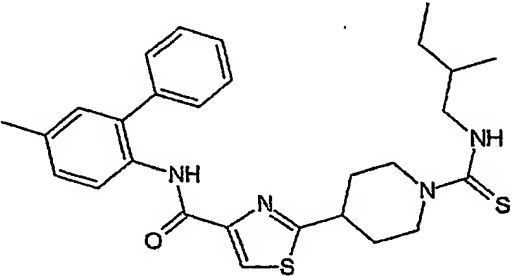
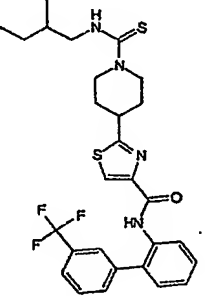
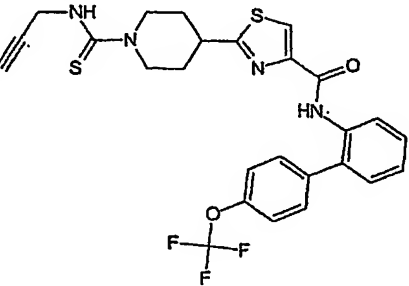


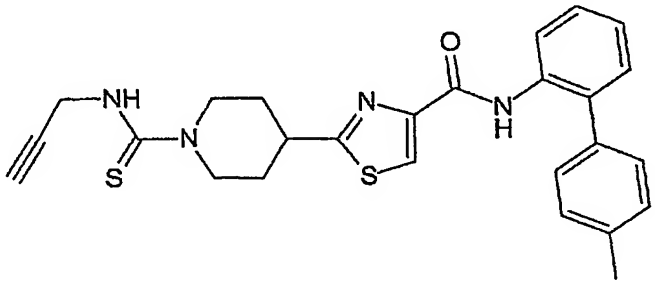
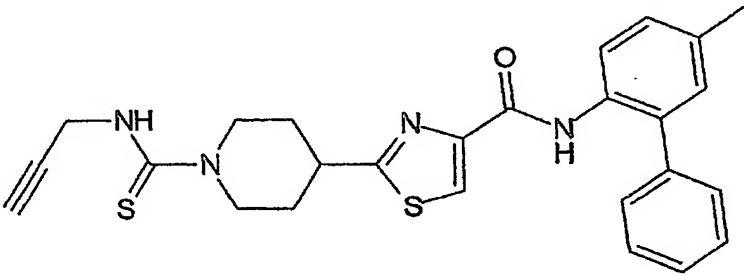
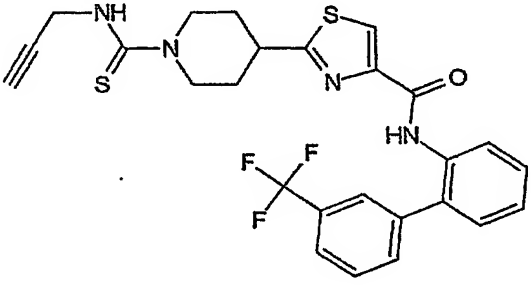
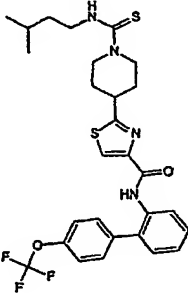
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1196 |  | |
| 1197 |  | |
| 1198 |  | |
| 1199 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1200 |  | |
| 1201 |  | |
| 1202 |  | |
| 1203 |  | |

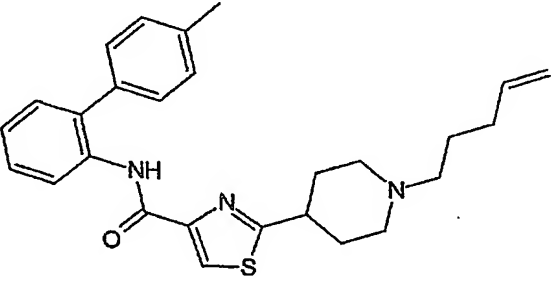
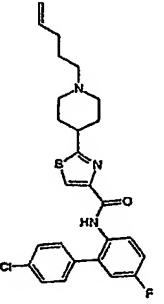
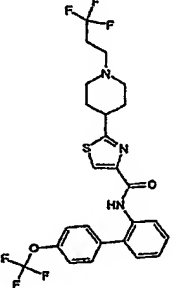
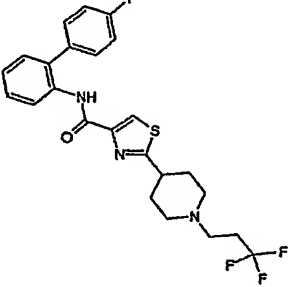


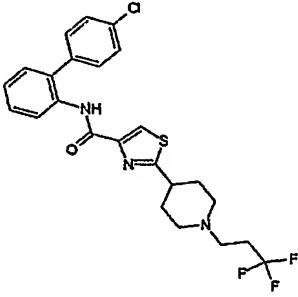
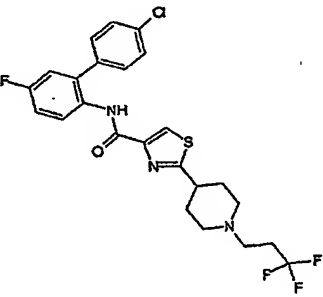
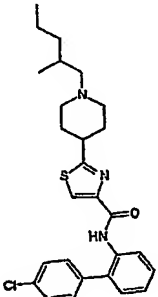
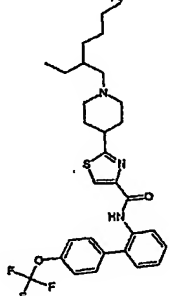
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1204 |  | |
| 1205 |  | |
| 1206 |  | |
| 1207 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1208 |  | |
| 1209 |  | |
| 1210 |  | |
| 1211 |  | |

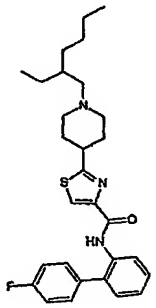
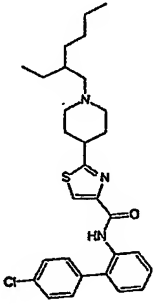
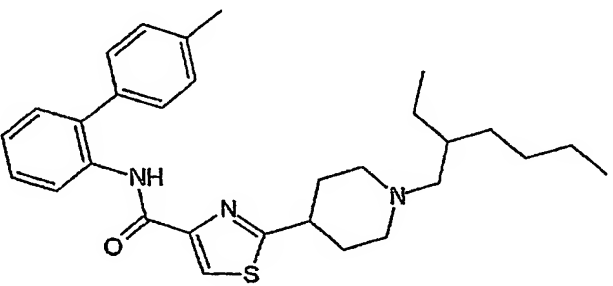
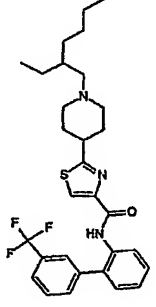
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1212 |  | |
| 1213 |  | |
| 1214 |  | |
| 1215 |  | |

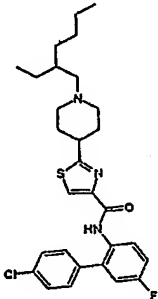
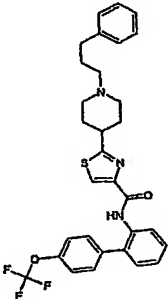
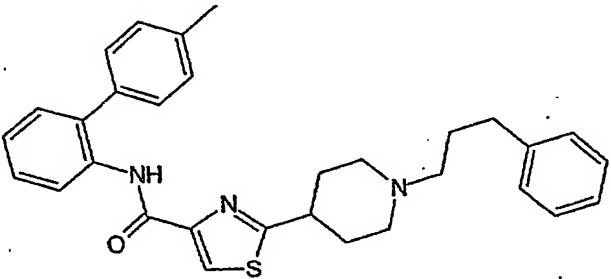
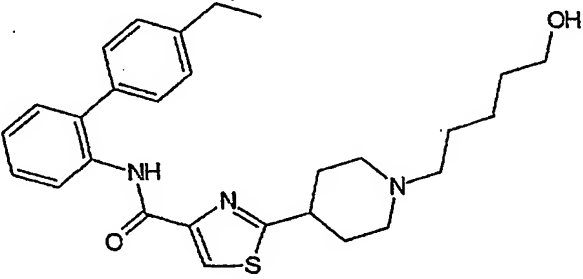


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1220 |  | |
| 1221 |  | |
| 1222 |  | |
| 1223 |  | |

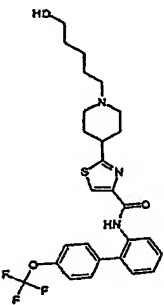
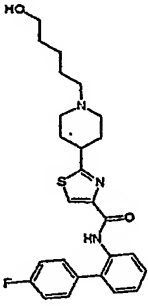
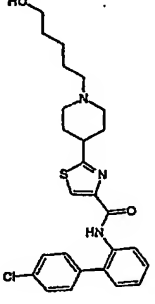
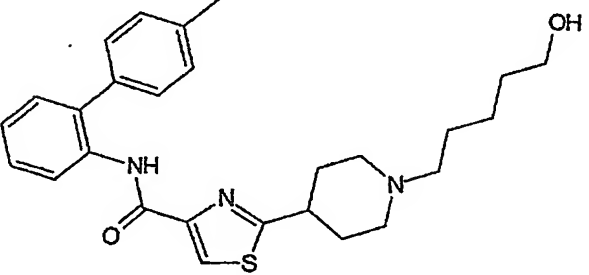
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1224 |  | |
| 1225 |  | |
| 1226 |  | |
| 1227 |  | |

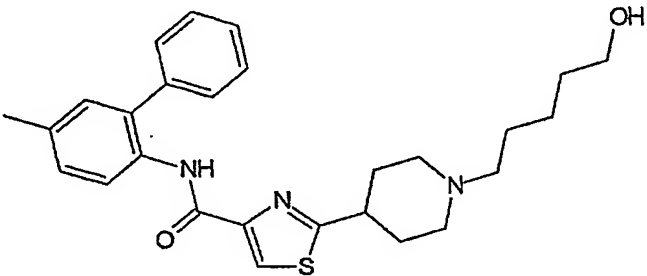
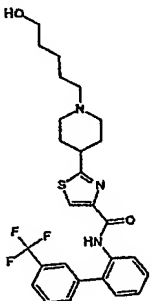
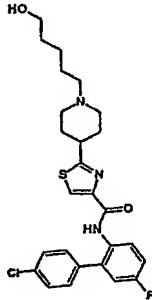
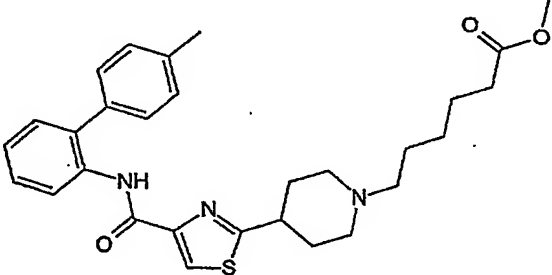


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1228 |  | |
| 1229 |  | |
| 1230 |  | |
| 1231 |  | |

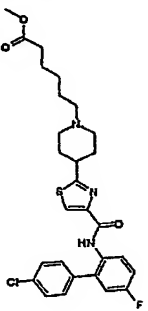
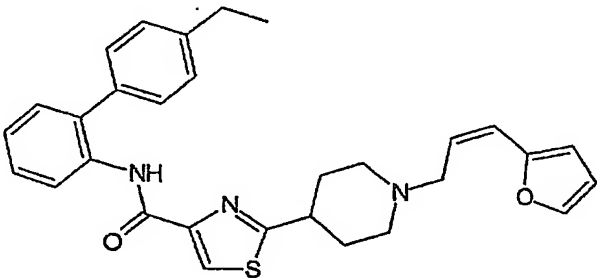
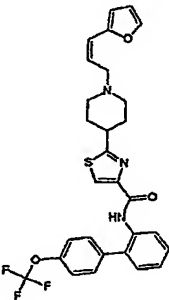
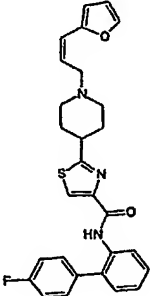
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1232 |  | |
| 1233 |  | |
| 1234 |  | |
| 1235 |  | |

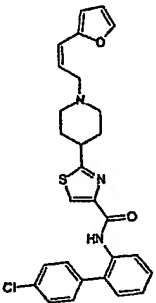
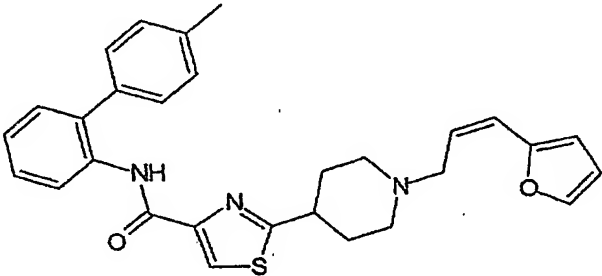
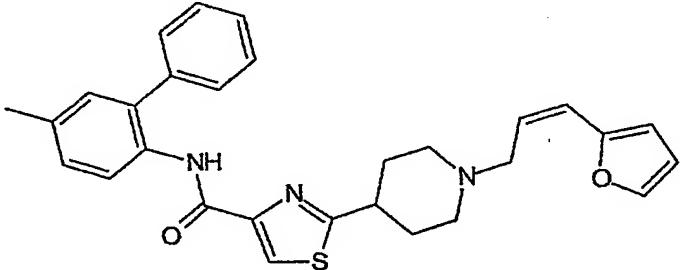
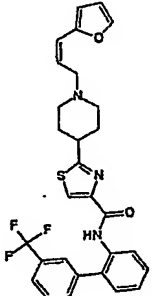


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1236 |  | |
| 1237 |  | |
| 1238 |  | |
| 1239 |  | |

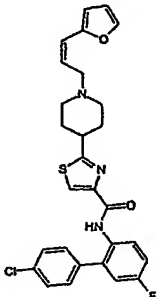
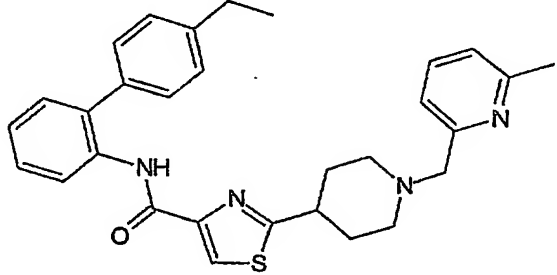
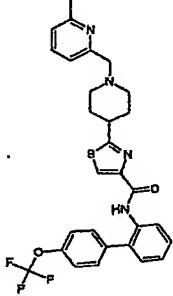
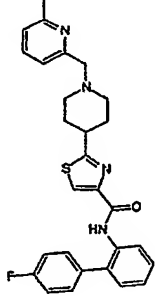
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1240 |  | |
| 1241 |  | |
| 1242 |  | |
| 1243 |  | |

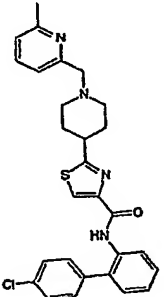
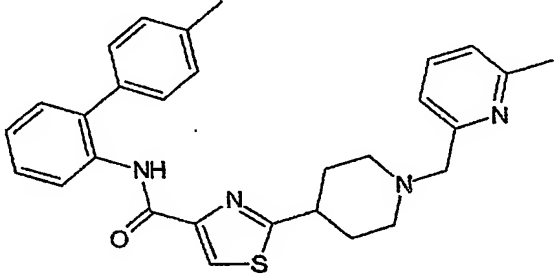
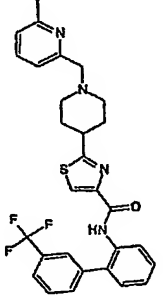
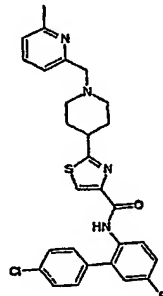


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1244 |  | |
| 1245 |  | |
| 1246 |  | |
| 1247 |  | |

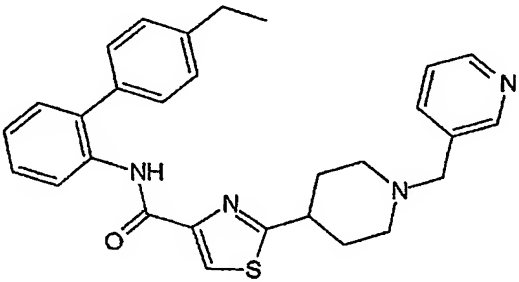
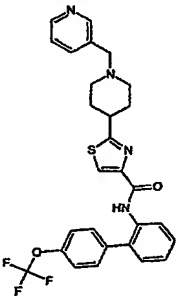
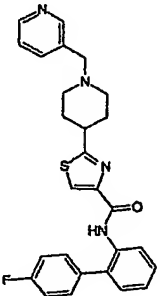
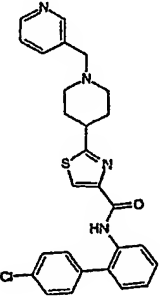
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1248 |  | |
| 1249 |  | |
| 1250 |  | |
| 1251 |  | |

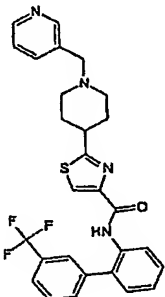
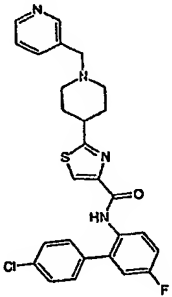
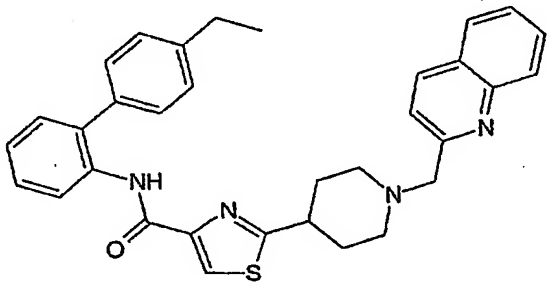
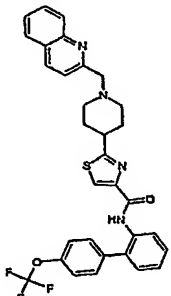


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1252 |  | |
| 1253 |  | |
| 1254 |  | |
| 1255 |  | |

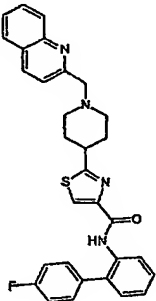
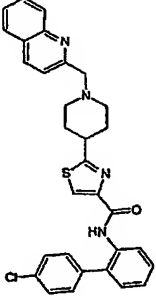
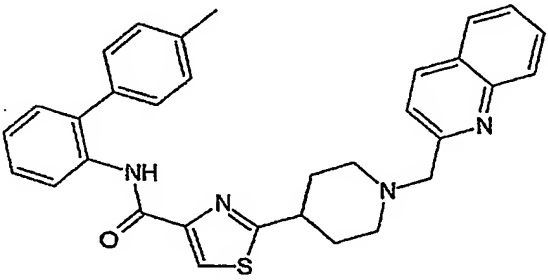
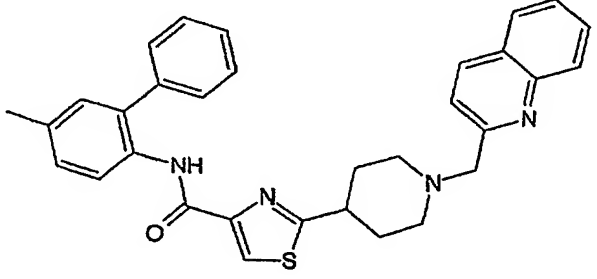
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1256 |  | |
| 1257 |  | |
| 1258 |  | |
| 1259 |  | |

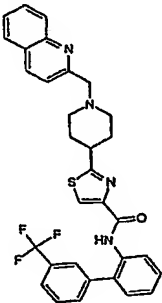
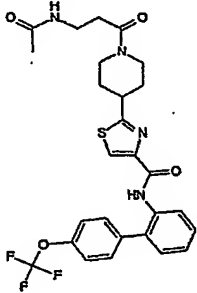
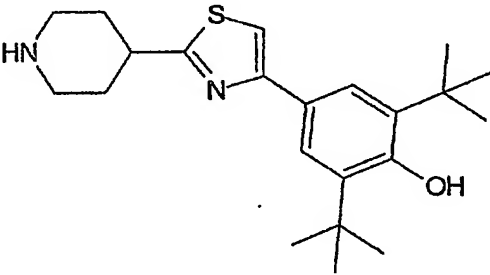
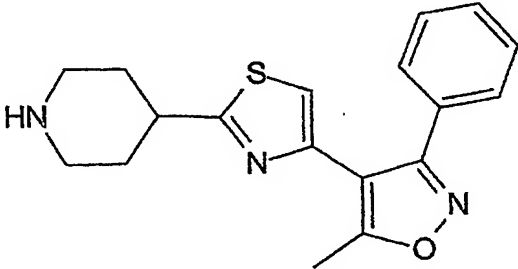


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1260 |  | |
| 1261 |  | |
| 1262 |  | |
| 1263 |  | |

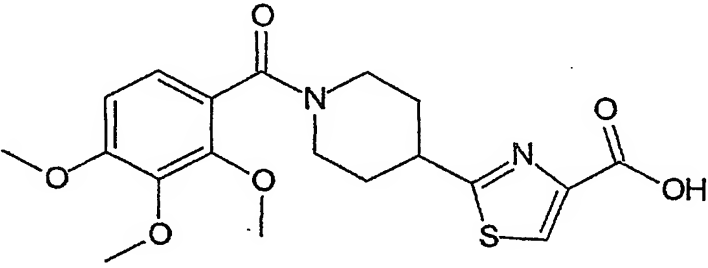
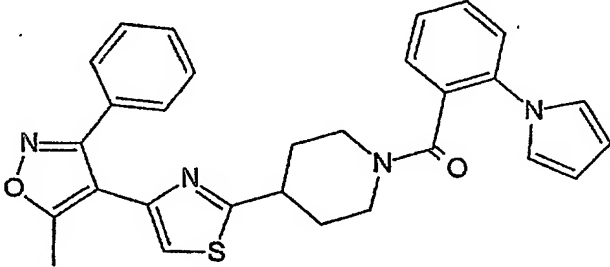
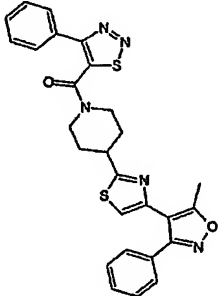
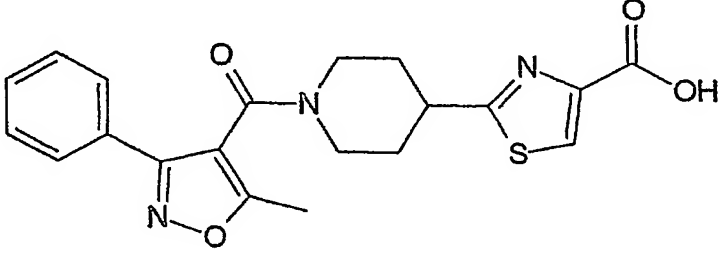
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1264 |  | |
| 1265 |  | |
| 1266 |  | |
| 1267 |  | |

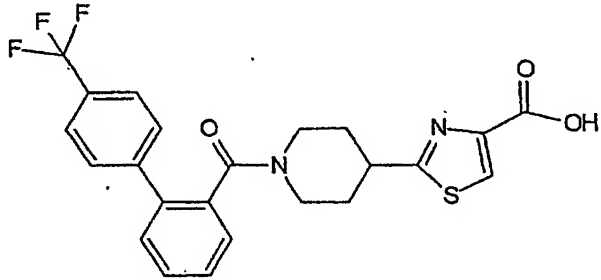
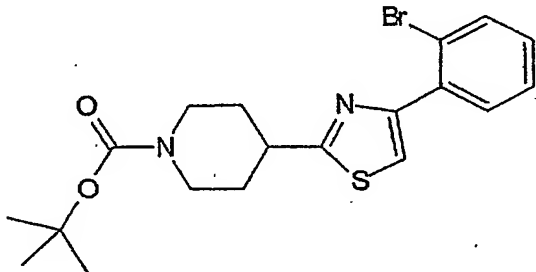
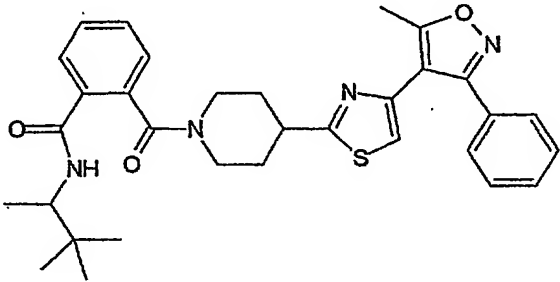
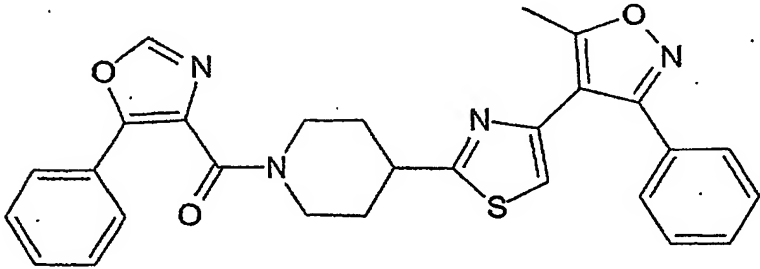


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1268 |  | |
| 1269 |  | |
| 1270 |  | |
| 1271 |  | |

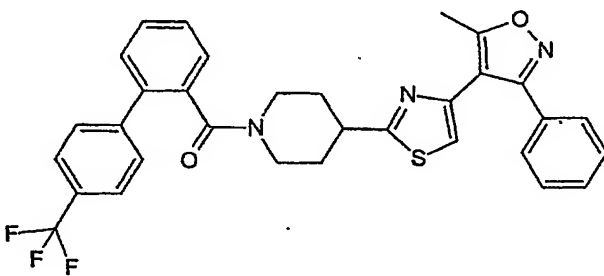
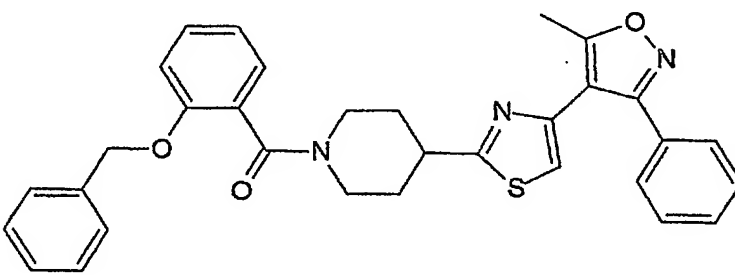
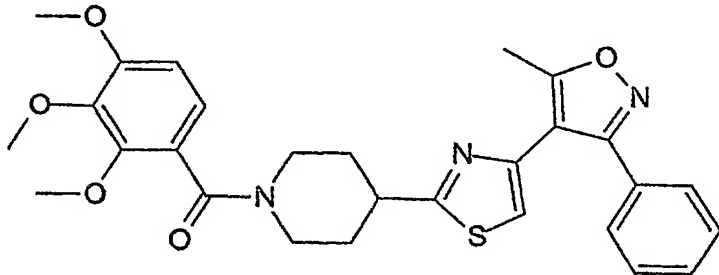
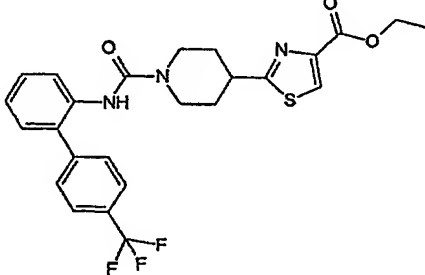
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1272 |  | |
| 1273 |  | |
| 1274 |  | |
| 1275 |  | |

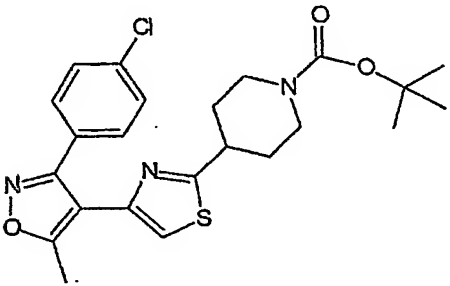
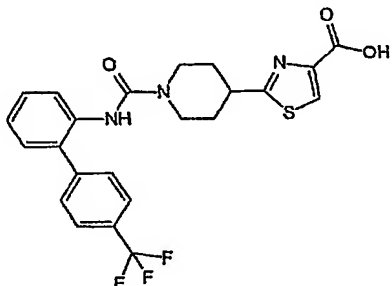
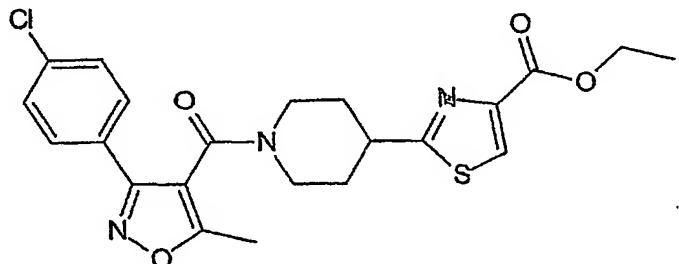
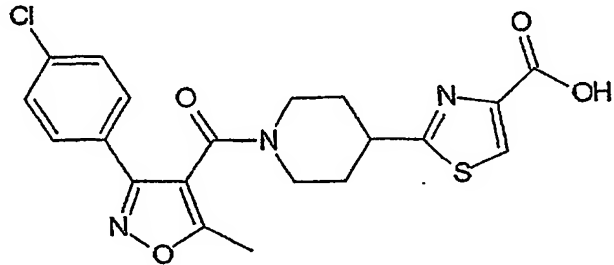


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1276 |  | |
| 1277 |  | |
| 1278 |  | |
| 1279 |  | |

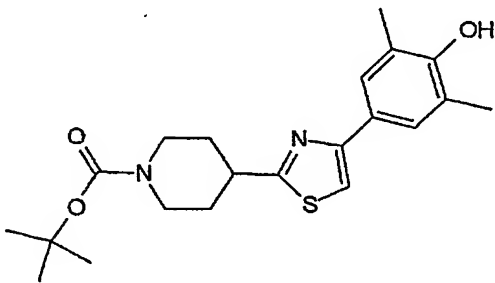
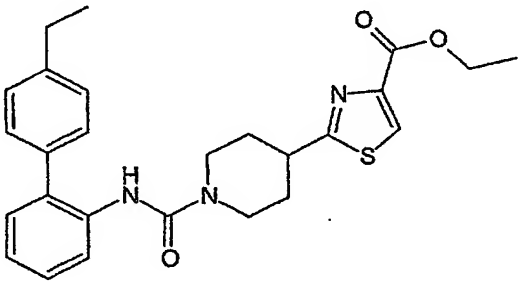
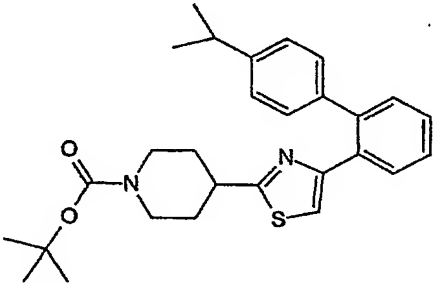
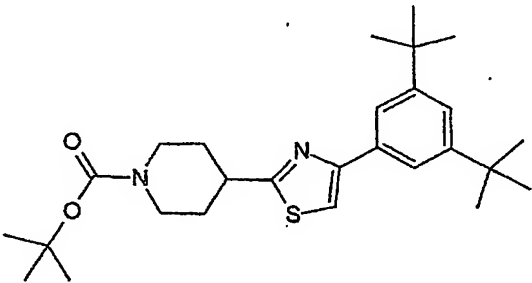
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1280 |  | |
| 1281 |  | |
| 1282 |  | |
| 1283 |  | |

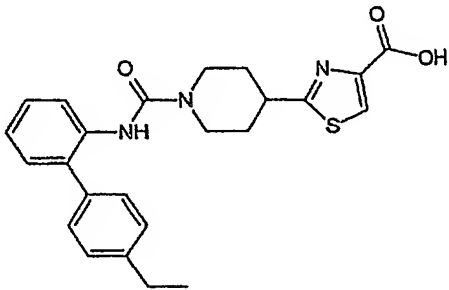
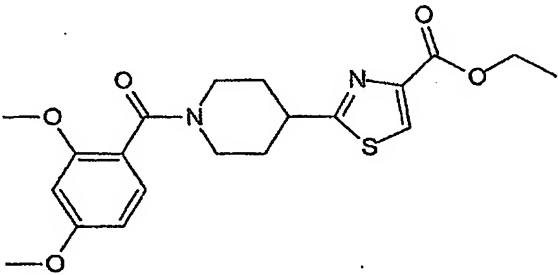
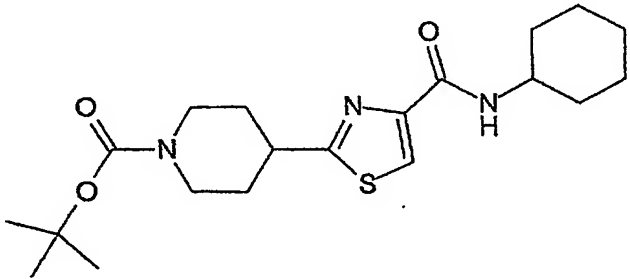
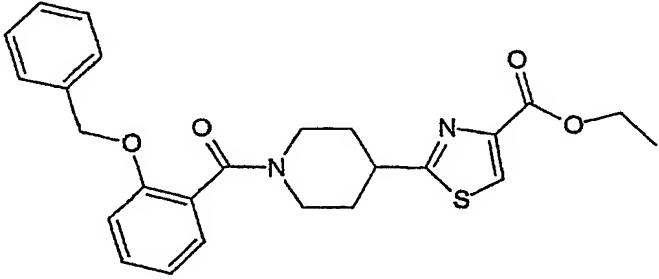


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1284 |  | |
| 1285 |  | |
| 1286 |  | |
| 1287 |  | |

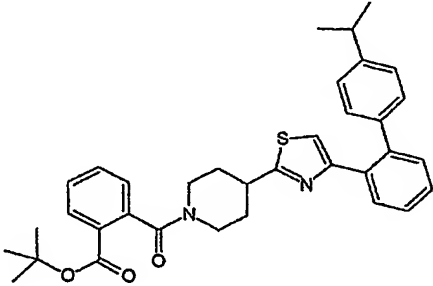
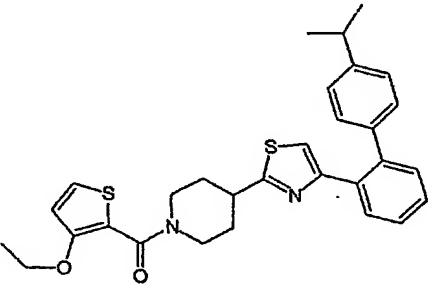
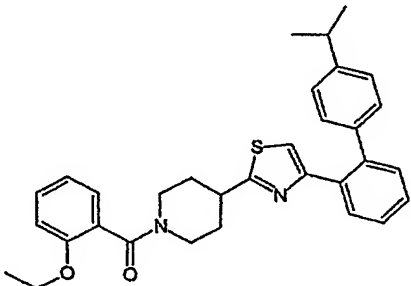
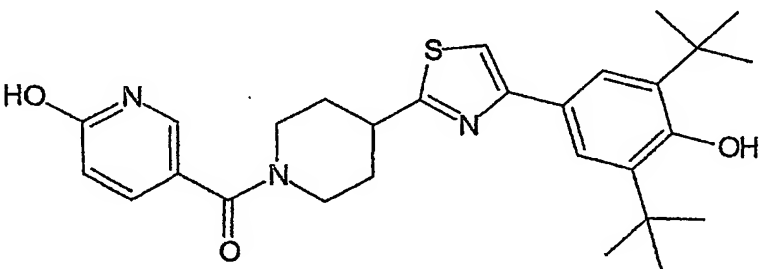
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1288 |  | |
| 1289 |  | |
| 1290 |  | |
| 1291 |  | |

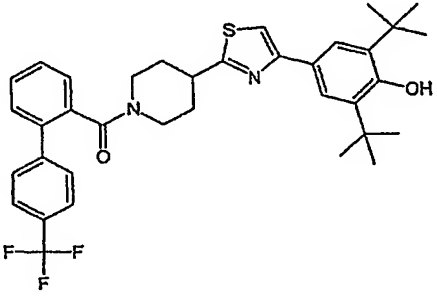
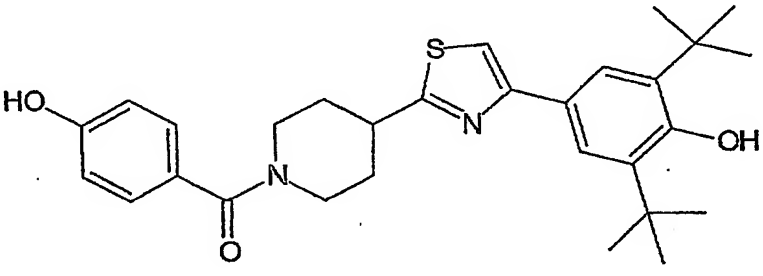
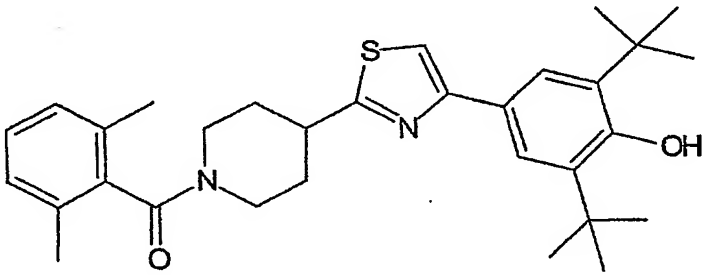
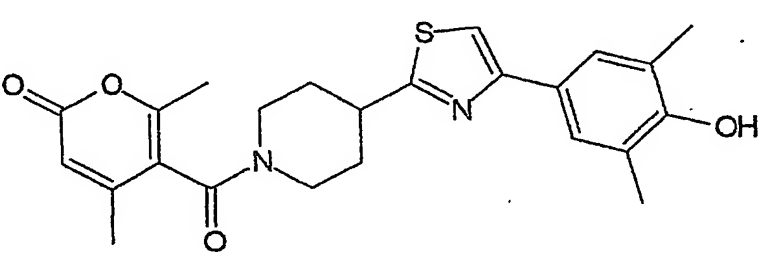


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1292 |  | |
| 1293 |  | |
| 1294 |  | |
| 1295 |  | |

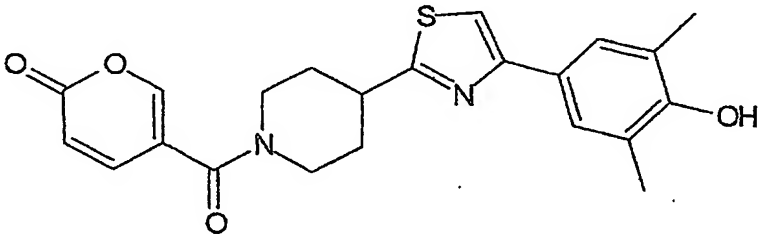
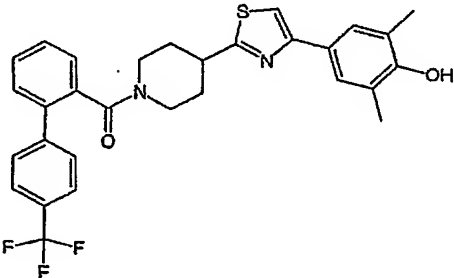
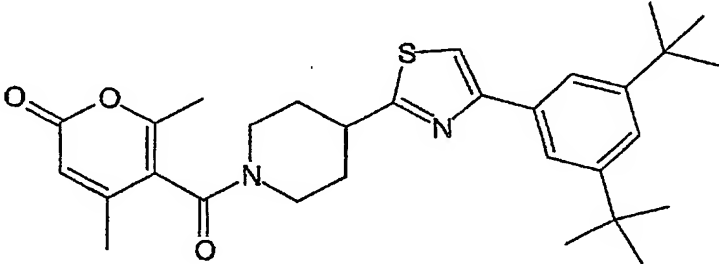
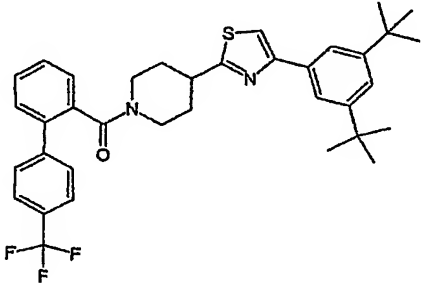
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1296 |  | |
| 1297 |  | |
| 1298 |  | |
| 1299 |  | |

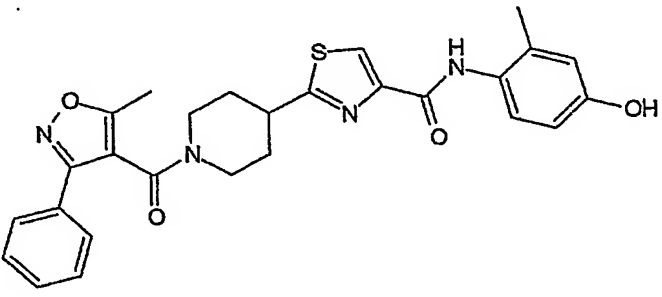
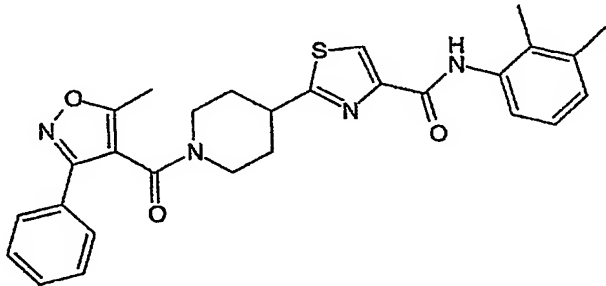
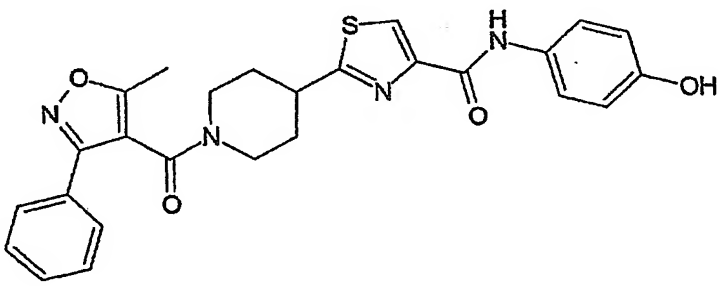
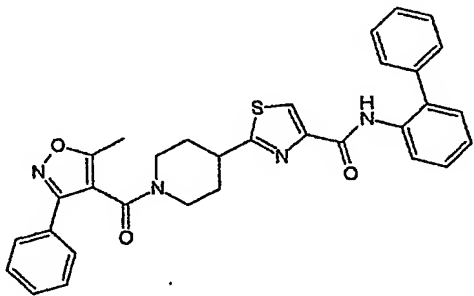


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1300 |  | |
| 1301 |  | |
| 1302 |  | |
| 1303 |  | |

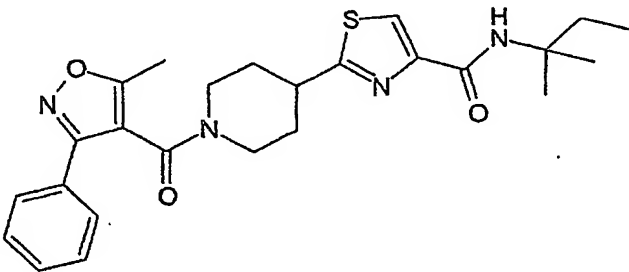
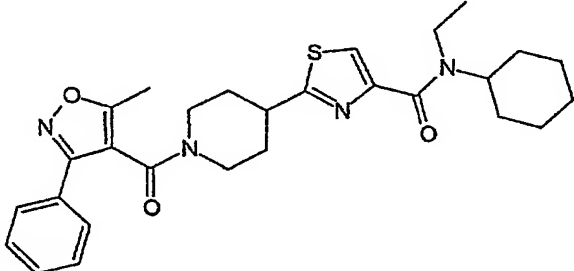
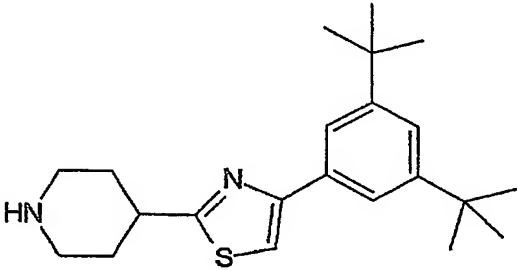
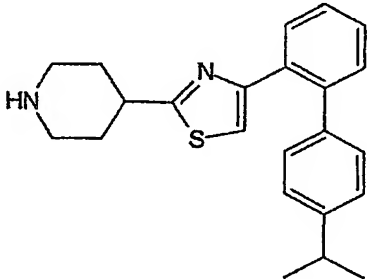
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1304 |  | |
| 1305 |  | |
| 1306 |  | |
| 1307 |  | |

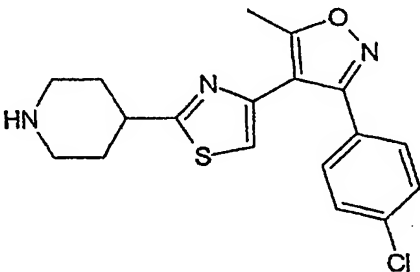
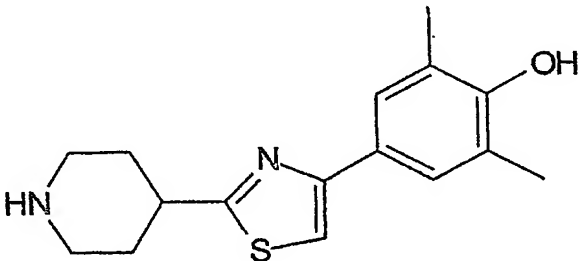
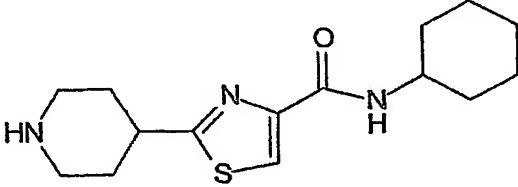
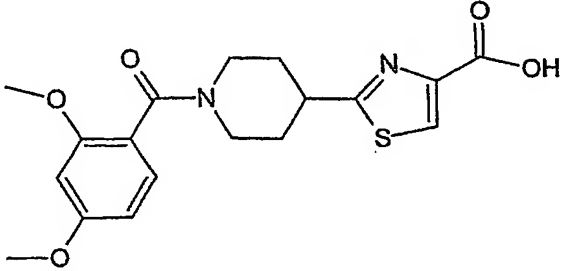


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1308 |  | |
| 1309 |  | |
| 1310 |  | |
| 1311 |  | |

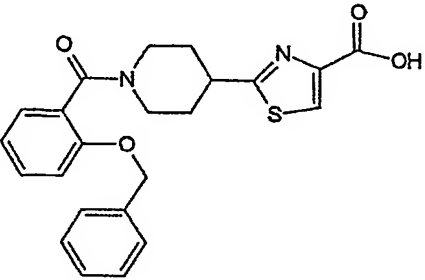
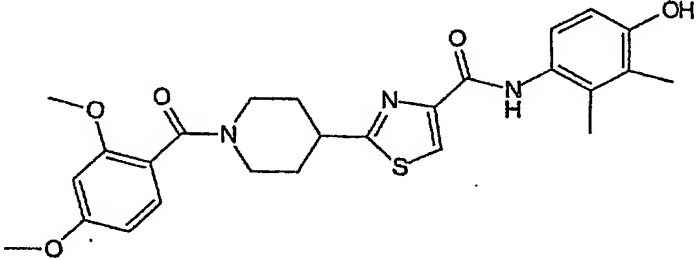
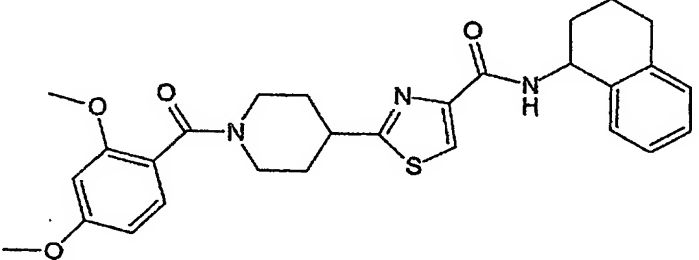
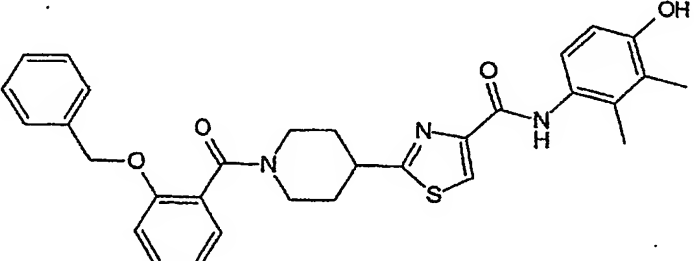
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1312 |  | |
| 1313 |  | |
| 1314 |  | |
| 1315 |  | |

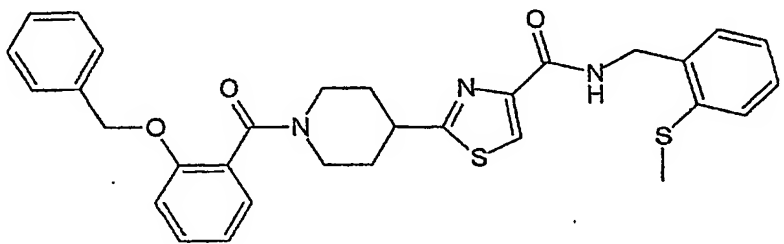
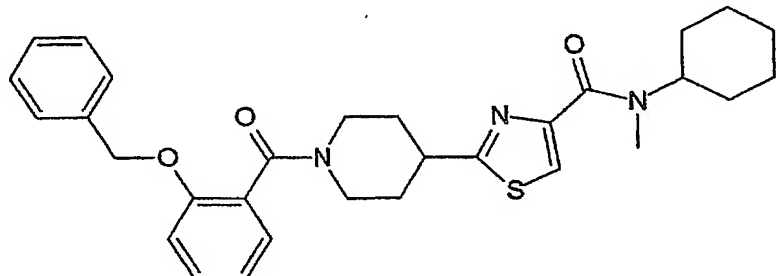
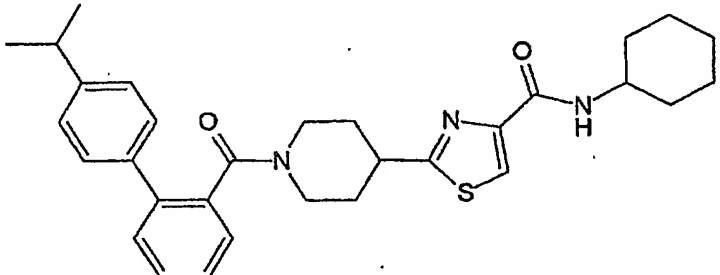
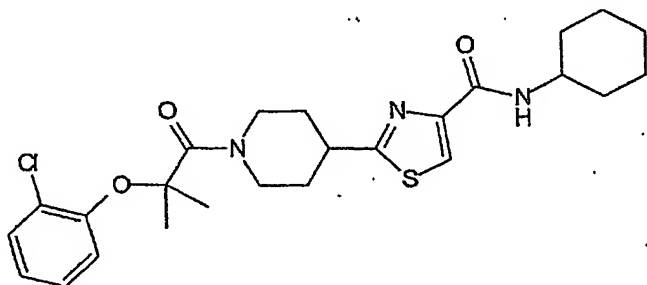


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1316 |  | |
| 1317 |  | |
| 1318 |  | |
| 1319 |  | |

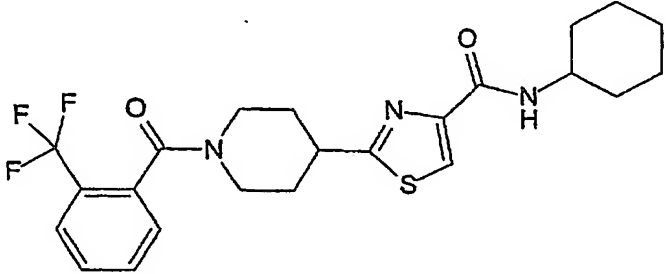
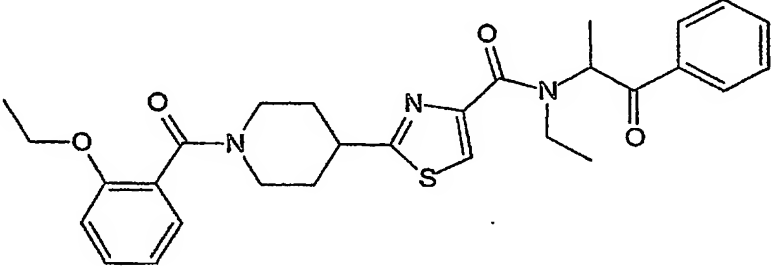
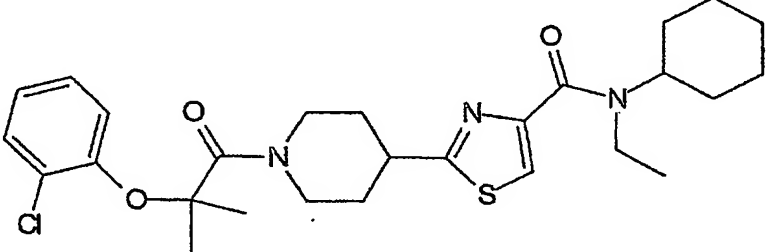
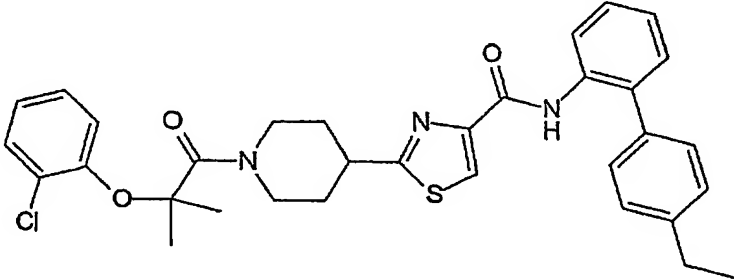
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1320 |  | |
| 1321 |  | |
| 1322 |  H-Cl | |
| 1323 |  | |

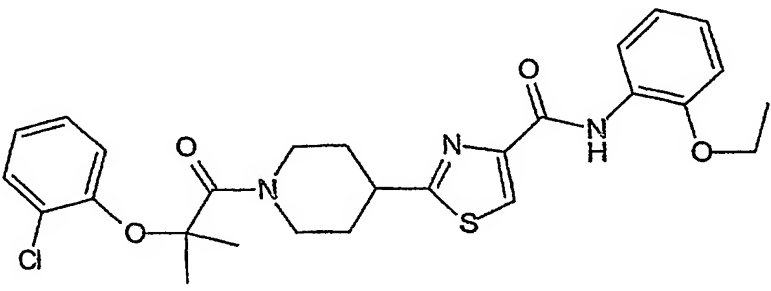
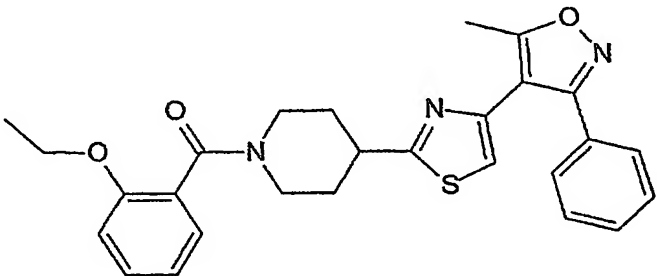
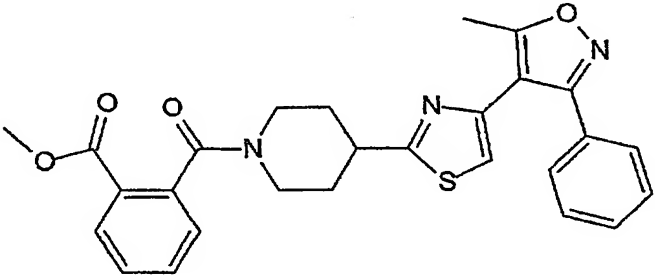
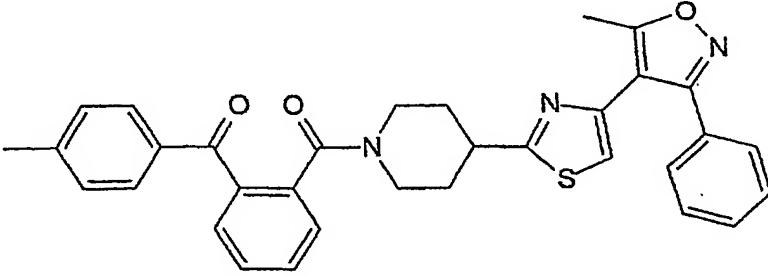


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1324 |  | |
| 1325 |  | |
| 1326 |  | |
| 1327 |  | |

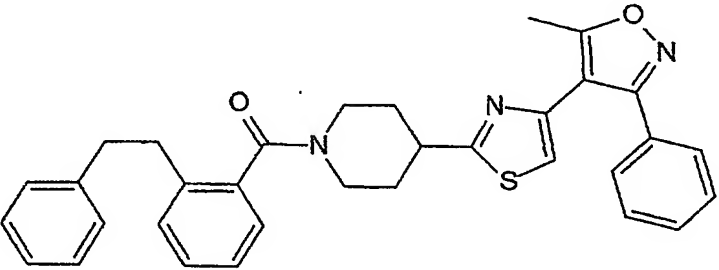
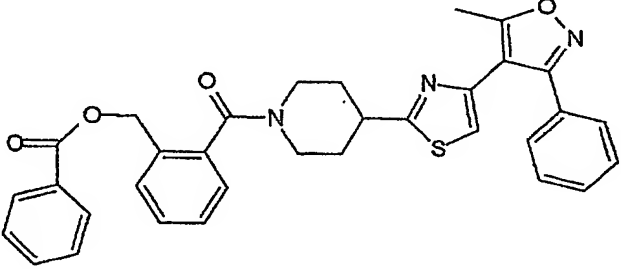
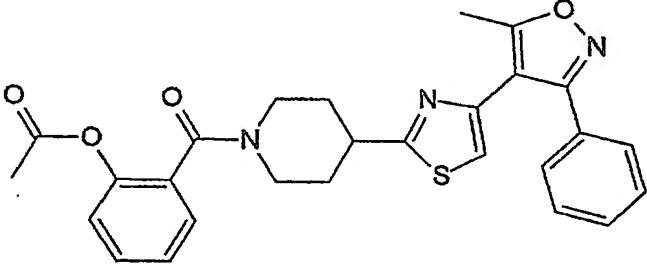
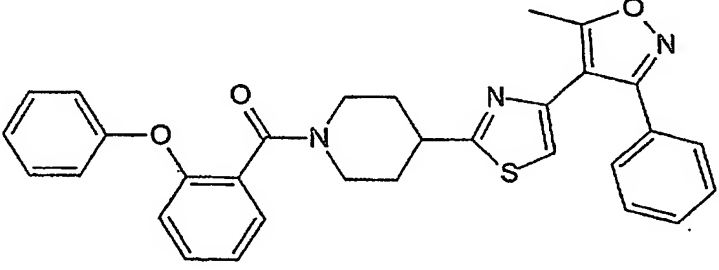
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1328 |  | |
| 1329 |  | |
| 1330 |  | |
| 1331 |  | |

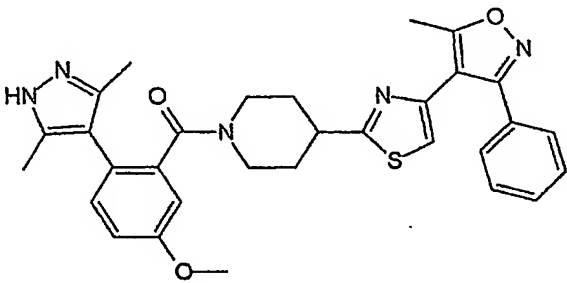
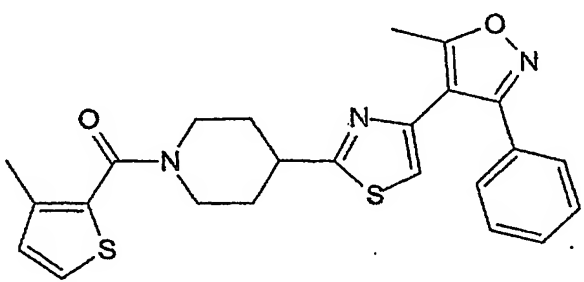
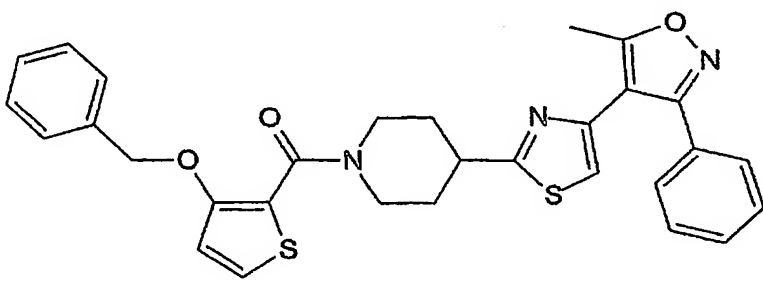
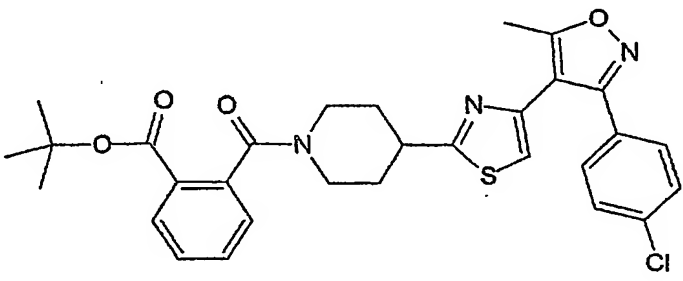


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1332 |  | |
| 1333 |  | |
| 1334 |  | |
| 1335 |  | |

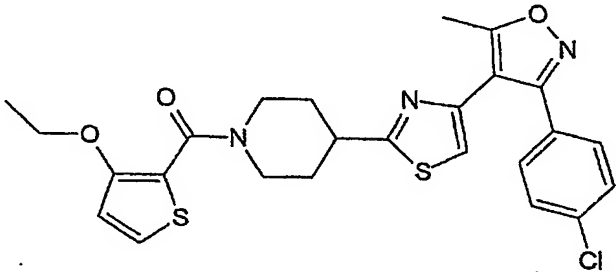
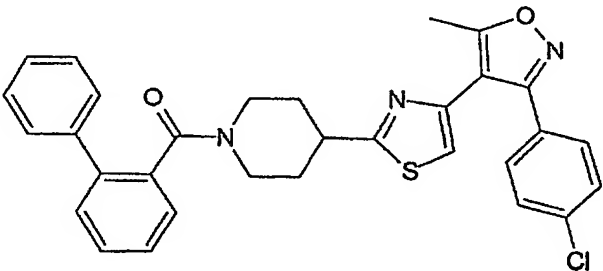
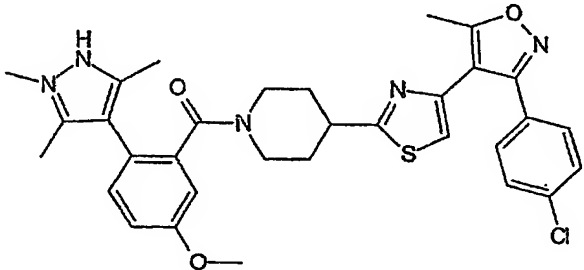
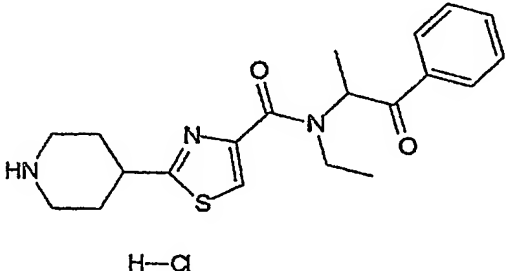
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1336 |  | |
| 1337 |  | |
| 1338 |  | |
| 1339 |  | |

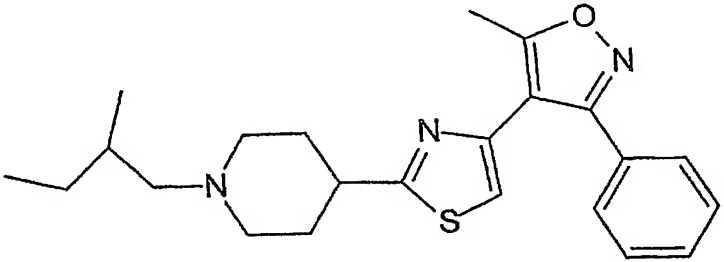
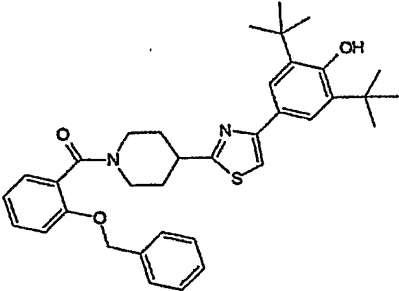
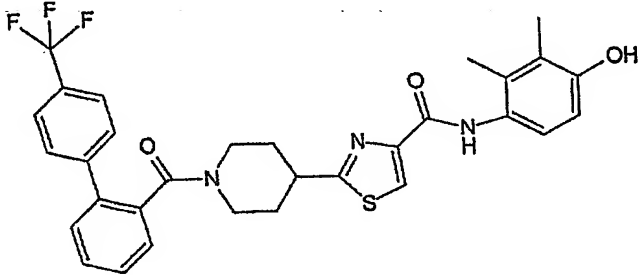
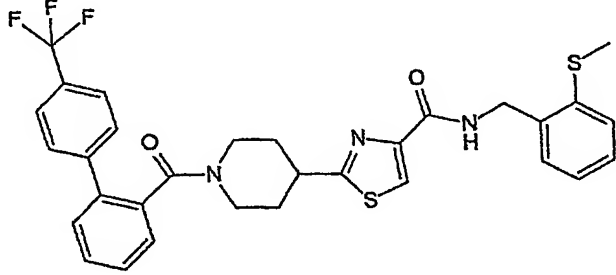


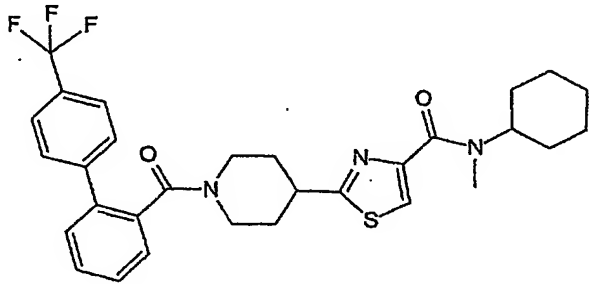
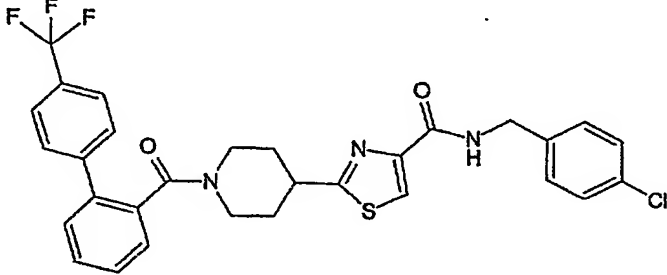
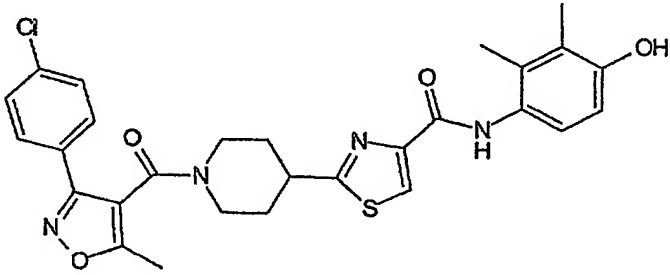
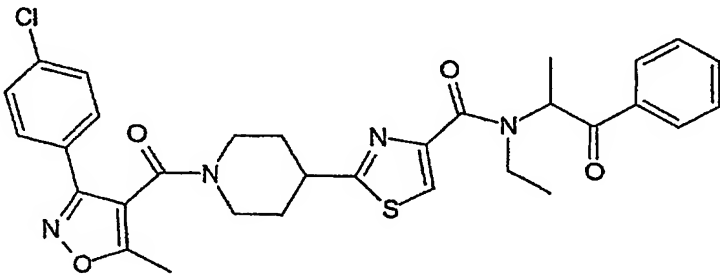
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1340 |  | |
| 1341 |  | |
| 1342 |  | |
| 1343 |  | |

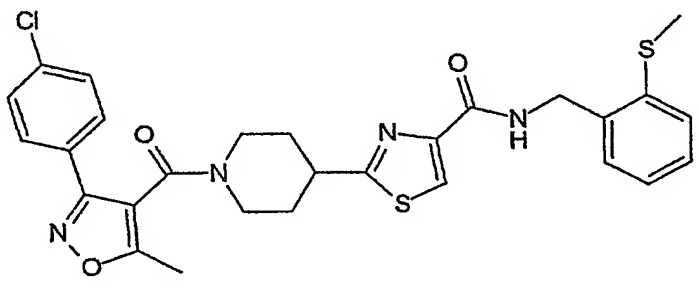
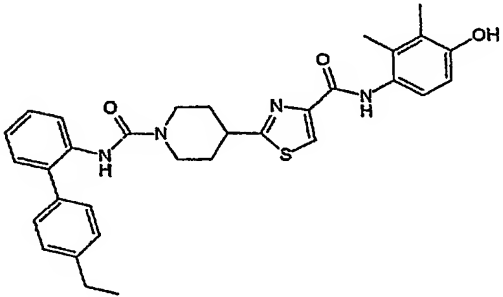
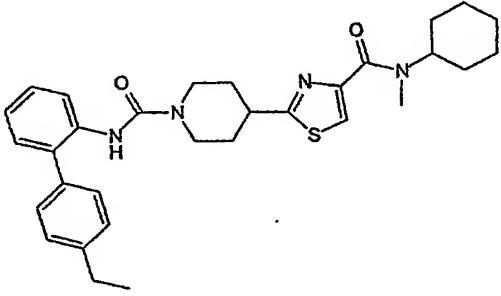
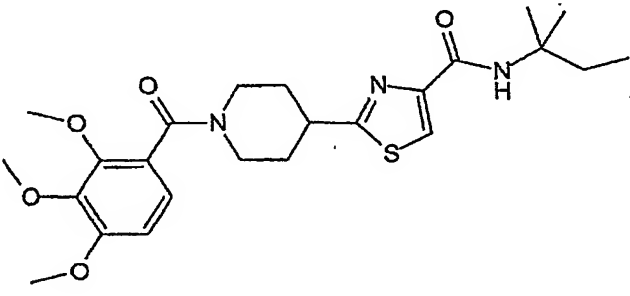
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1344 |  | |
| 1345 |  | |
| 1346 |  | |
| 1347 |  | |



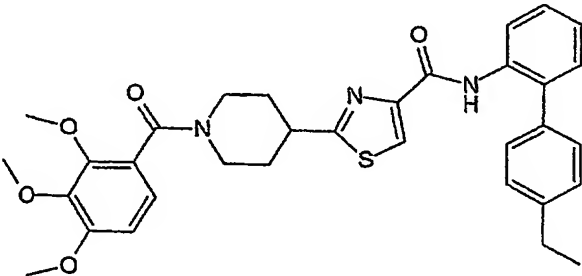
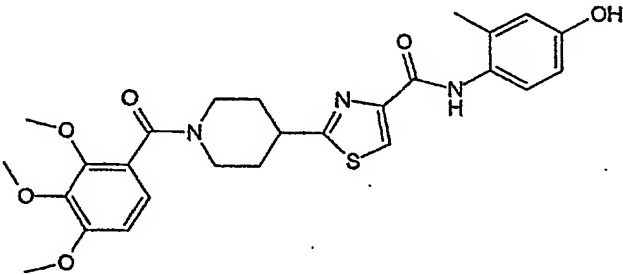
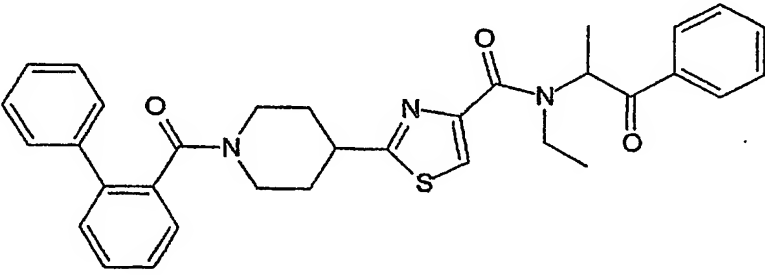
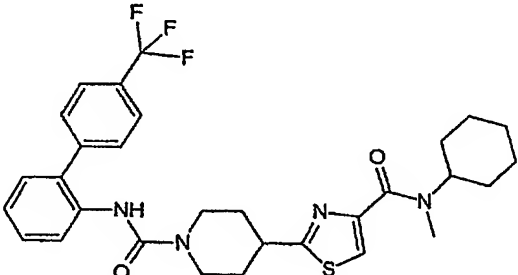
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1348 |  | |
| 1349 |  | |
| 1350 |  | |
| 1351 |  H-Cl | |

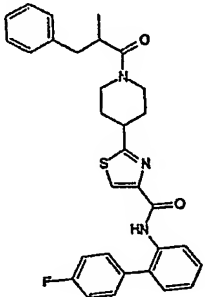
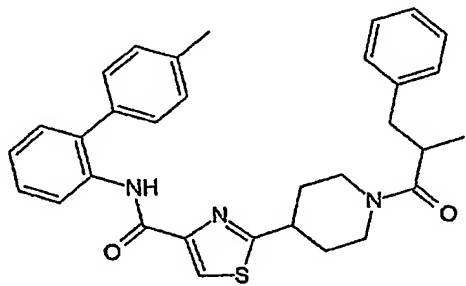
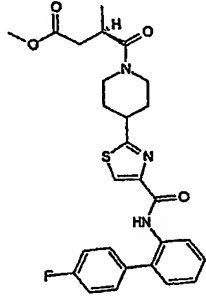
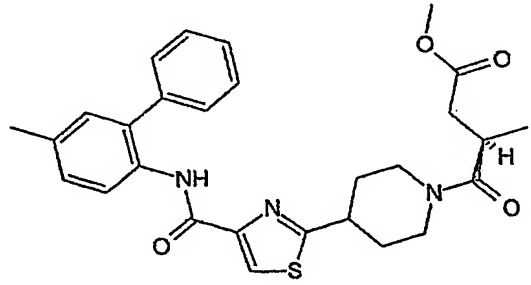
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1352 |  | |
| 1353 |  | |
| 1354 |  | |
| 1355 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1356 |  | |
| 1357 |  | |
| 1358 |  | |
| 1359 |  | |

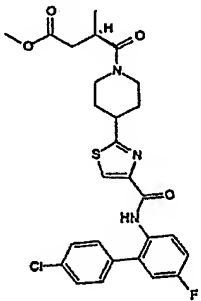
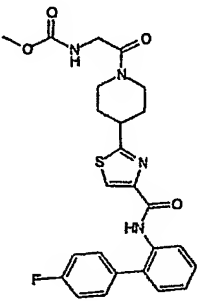
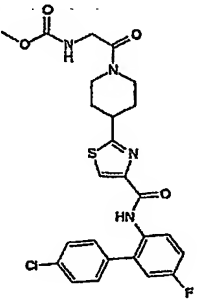
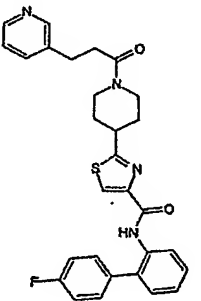
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1360 |  | |
| 1361 |  | |
| 1362 |  | |
| 1363 |  | |

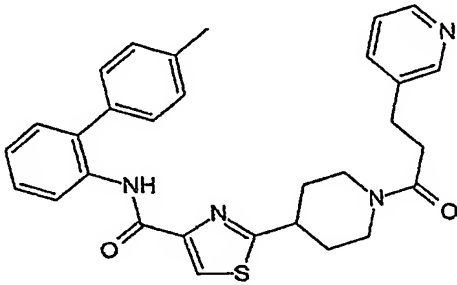
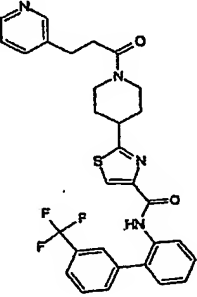
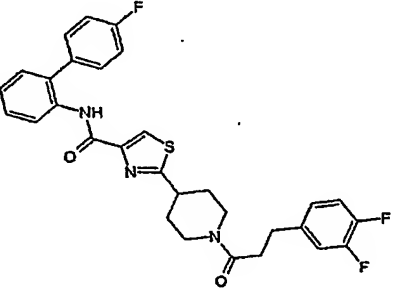
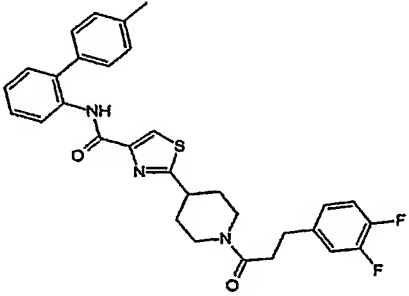


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1364 |  | |
| 1365 |  | |
| 1366 |  | |
| 1367 |  | |

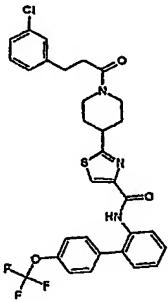
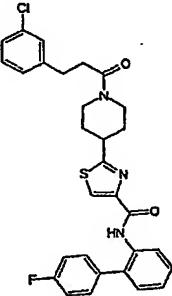
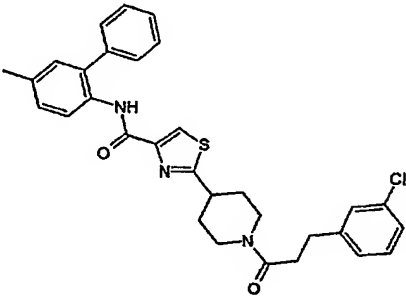
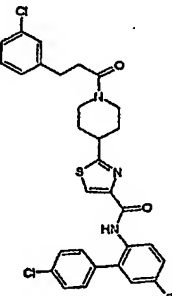
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1368 |  | |
| 1369 |  | |
| 1370 |  | |
| 1371 |  | |

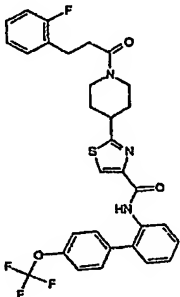
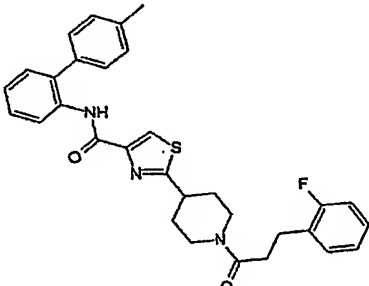
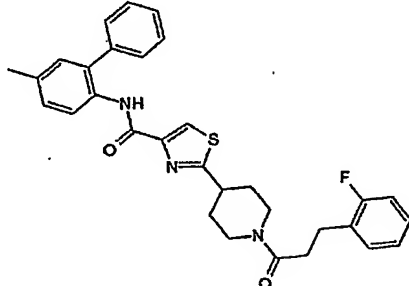
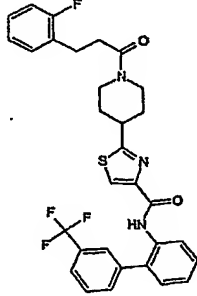


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1372 |  | |
| 1373 |  | |
| 1374 |  | |
| 1375 |  | |

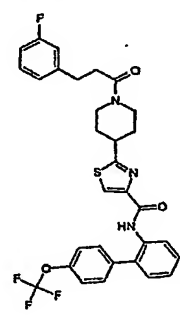
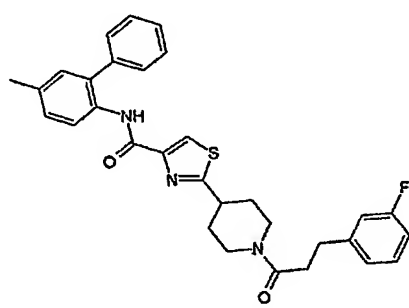
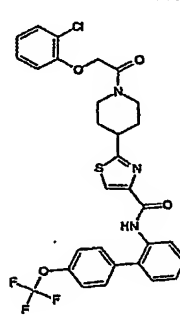
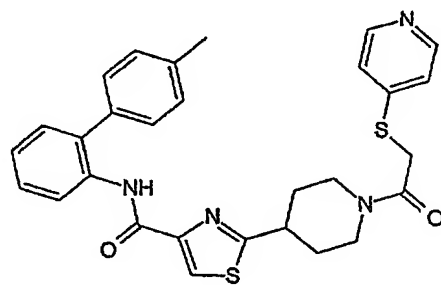
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1376 |  | |
| 1377 |  | |
| 1378 |  | |
| 1379 |  | |

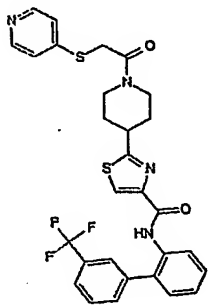
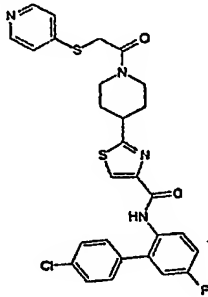
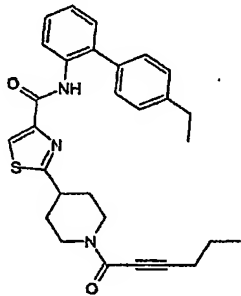
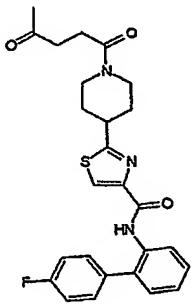


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1380 |  | |
| 1381 |  | |
| 1382 |  | |
| 1383 |  | |

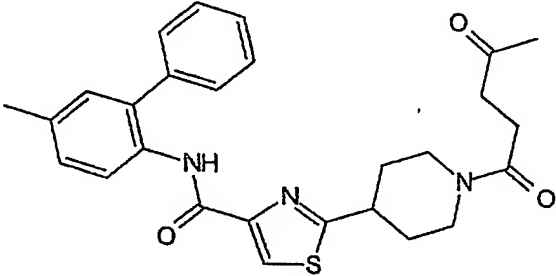
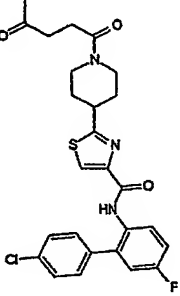
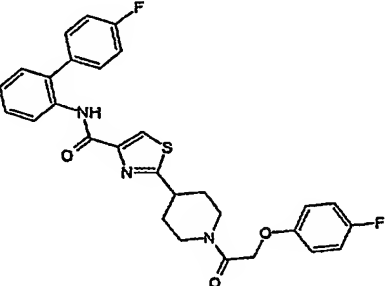
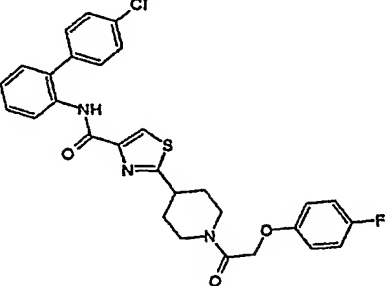
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1384 |  | |
| 1385 |  | |
| 1386 |  | |
| 1387 |  | |

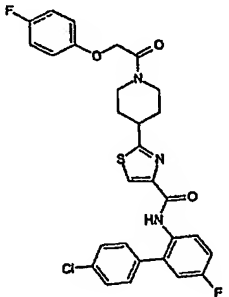
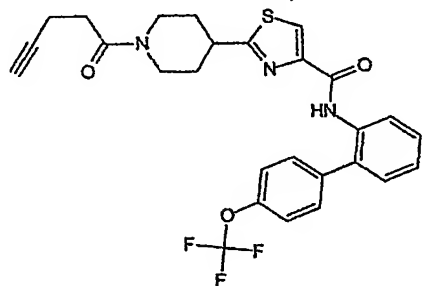
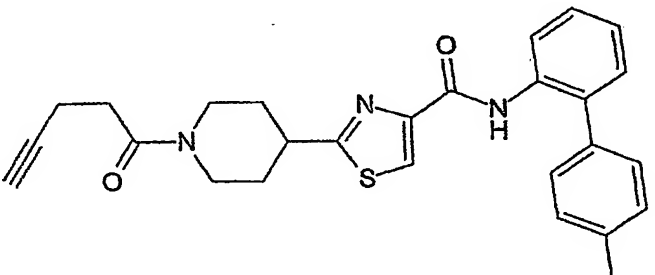
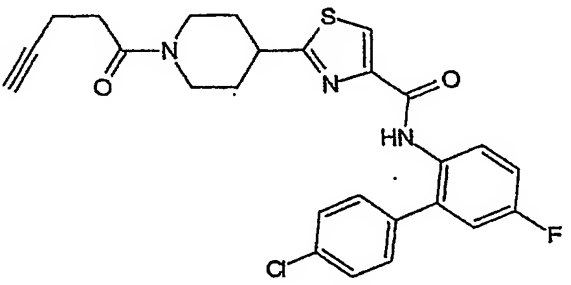


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1388 |  | |
| 1389 |  | |
| 1390 |  | |
| 1391 |  | |

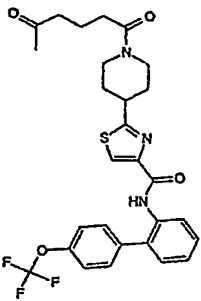
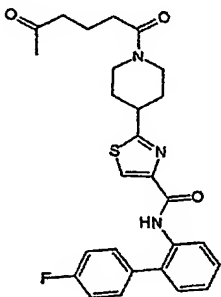
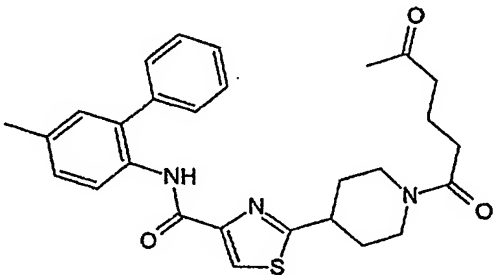
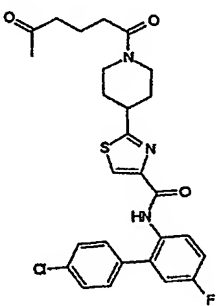
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1392 |  | |
| 1393 |  | |
| 1394 |  | |
| 1395 |  | |

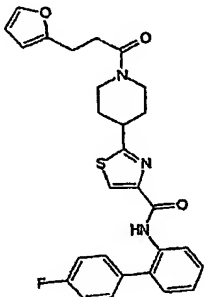
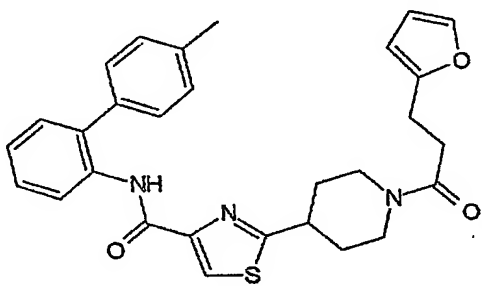
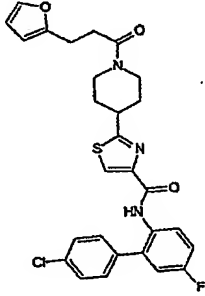
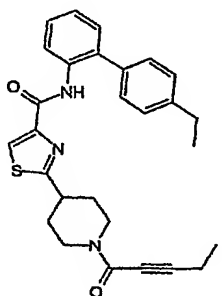


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1396 |  | |
| 1397 |  | |
| 1398 |  | |
| 1399 |  | |

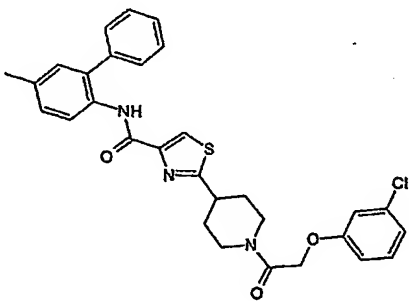
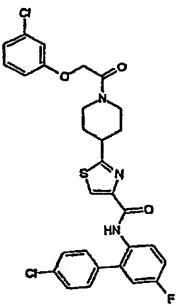
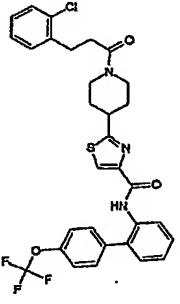
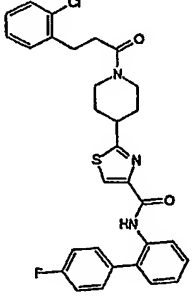
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1400 |  | |
| 1401 |  | |
| 1402 |  | |
| 1403 |  | |

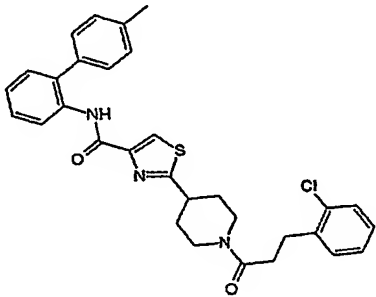
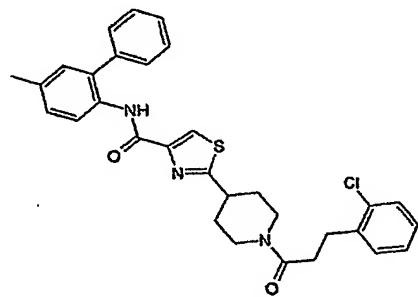
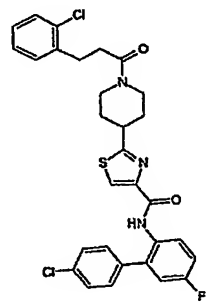
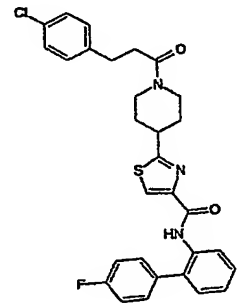


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1404 |  | |
| 1405 |  | |
| 1406 |  | |
| 1407 |  | |

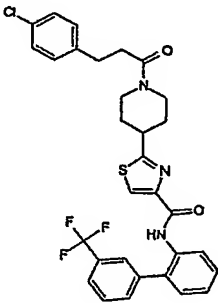
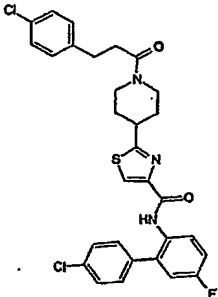
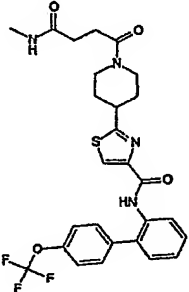
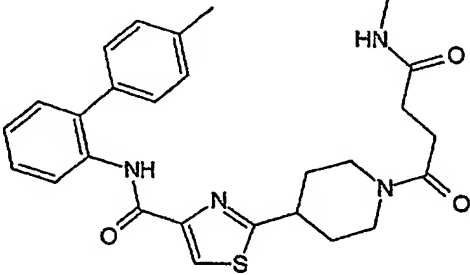
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1408 |  | |
| 1409 |  | |
| 1410 |  | |
| 1411 |  | |



| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1412 |  | |
| 1413 |  | |
| 1414 |  | |
| 1415 |  | |

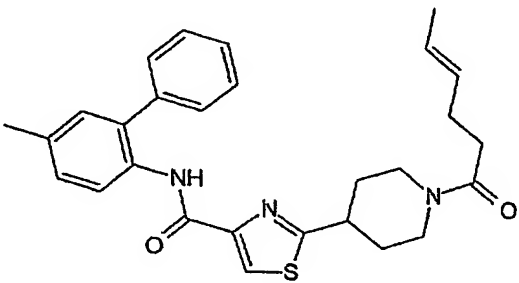
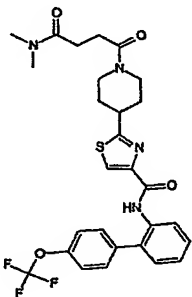
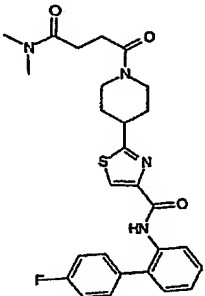
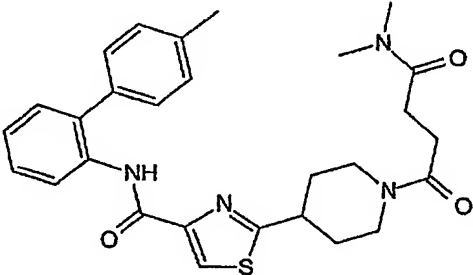
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1416 |  | |
| 1417 |  | |
| 1418 |  | |
| 1419 |  | |

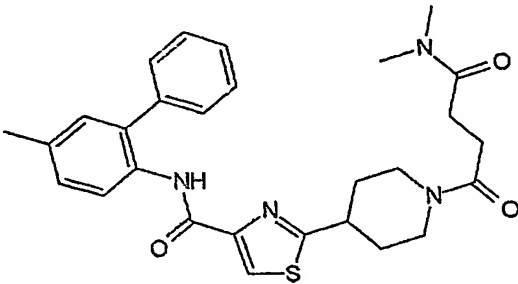
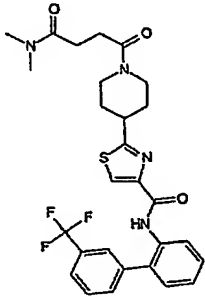
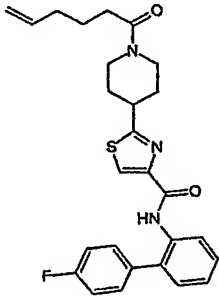
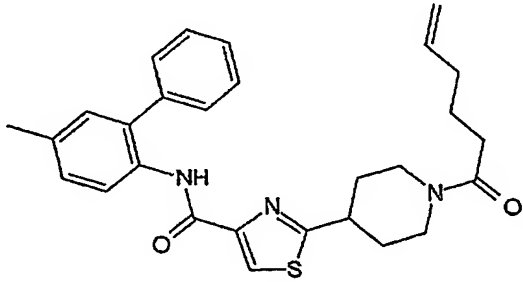


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1420 |  | |
| 1421 |  | |
| 1422 |  | |
| 1423 |  | |

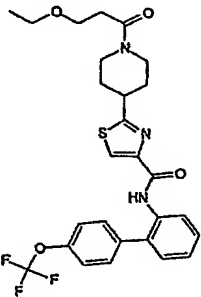
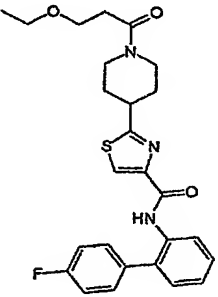
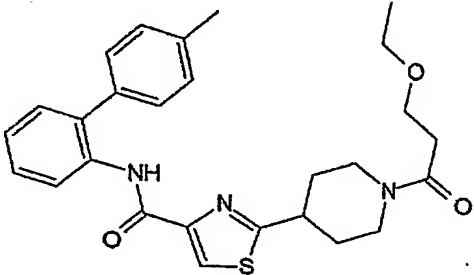
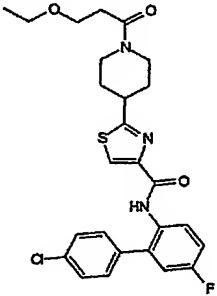
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---------|--------------|
| 1424 | | |
| 1425 | | |
| 1426 | | |
| 1427 | | |

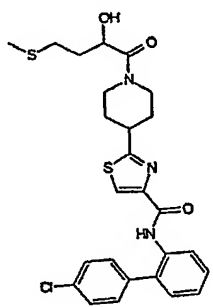
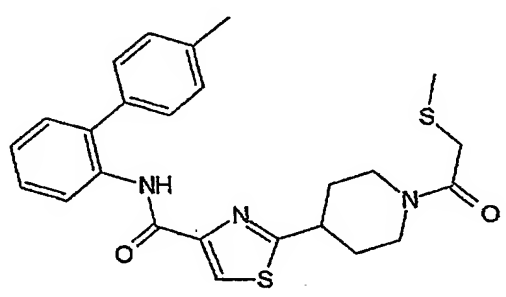
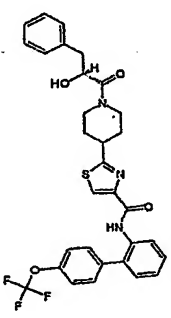
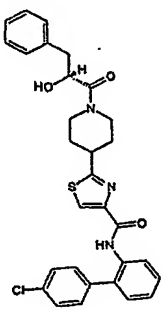


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1428 |  | |
| 1429 |  | |
| 1430 |  | |
| 1431 |  | |

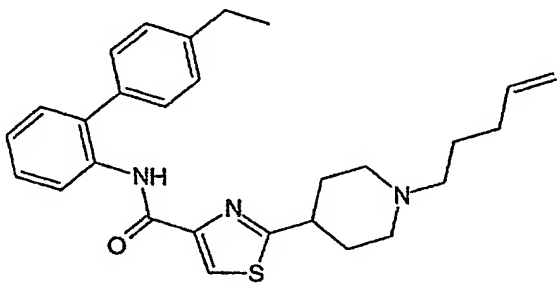
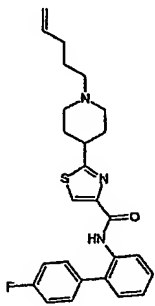
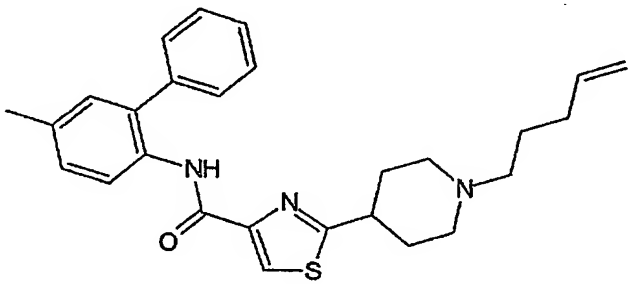
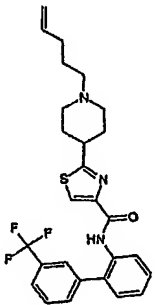
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1432 |  | |
| 1433 |  | |
| 1434 |  | |
| 1435 |  | |

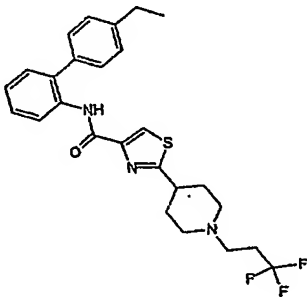
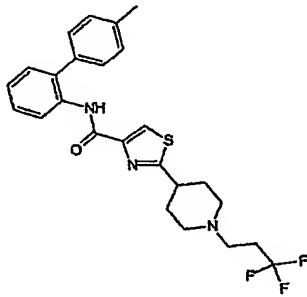
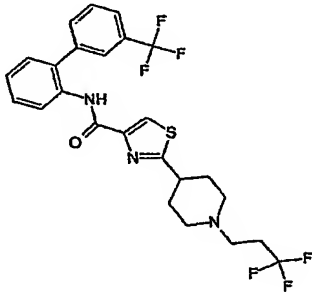
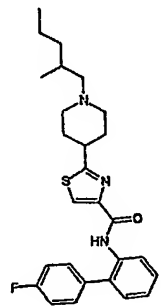


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1436 |  | |
| 1437 |  | |
| 1438 |  | |
| 1439 |  | |

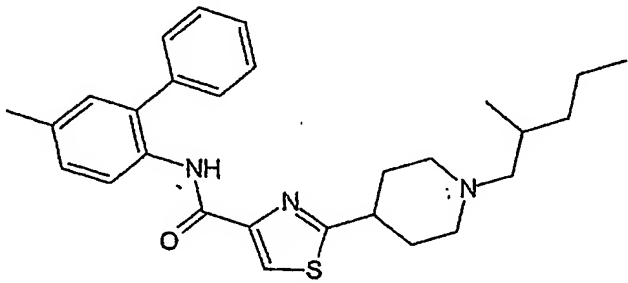
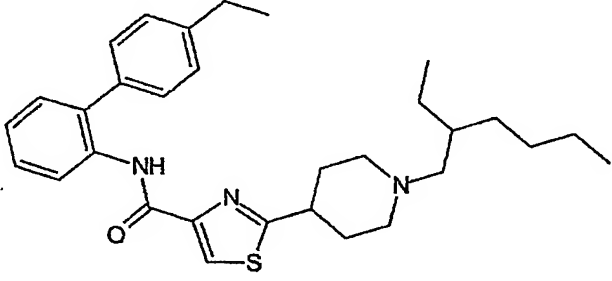
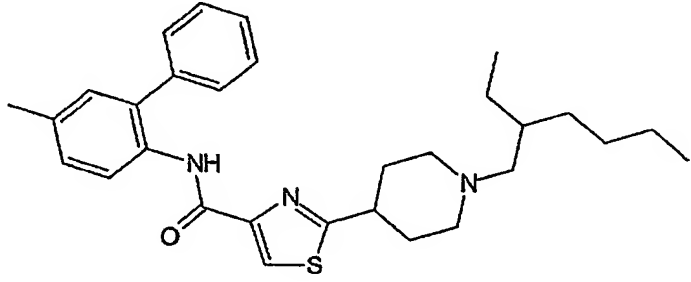
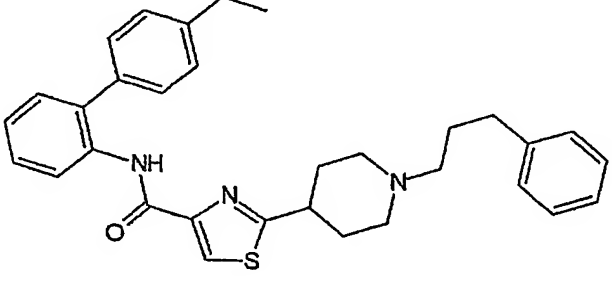
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1440 |  | |
| 1441 |  | |
| 1442 |  | |
| 1443 |  | |

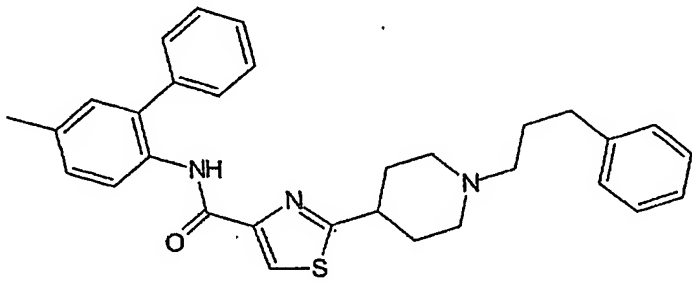
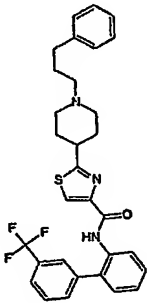
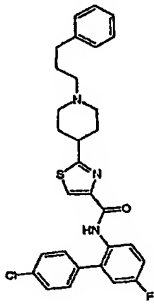
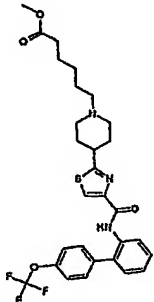


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1444 |  | |
| 1445 |  | |
| 1446 |  | |
| 1447 |  | |

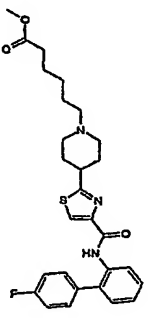
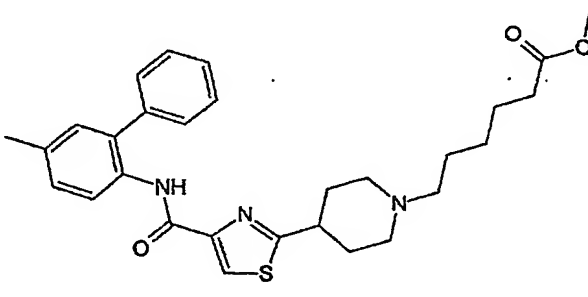
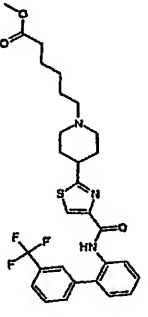
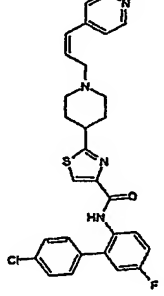
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1448 |  | |
| 1449 |  | |
| 1450 |  | |
| 1451 |  | |

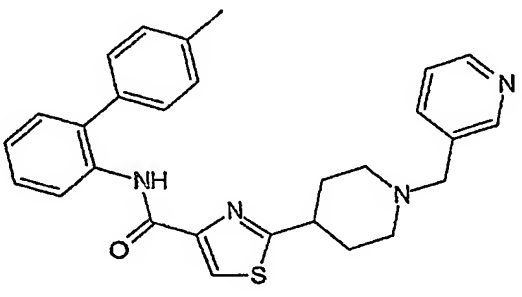
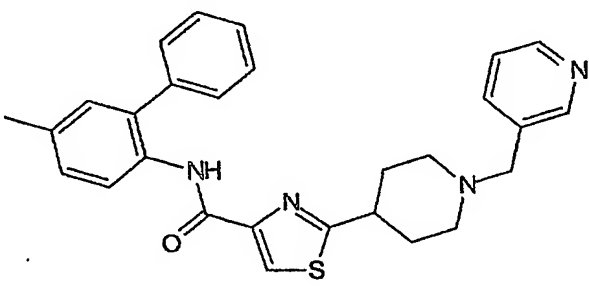
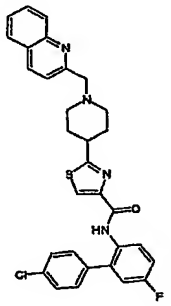
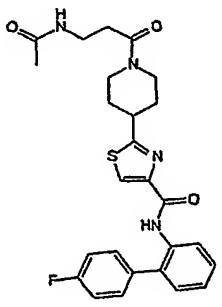


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1452 |  | |
| 1453 |  | |
| 1454 |  | |
| 1455 |  | |

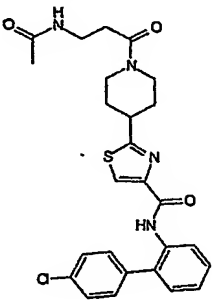
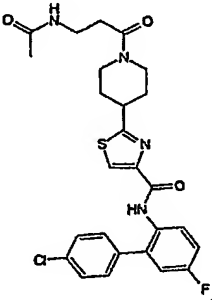
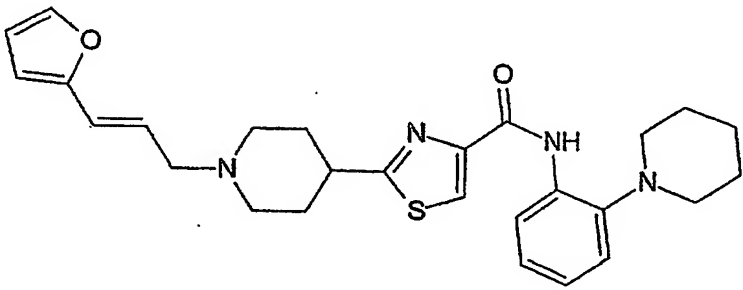
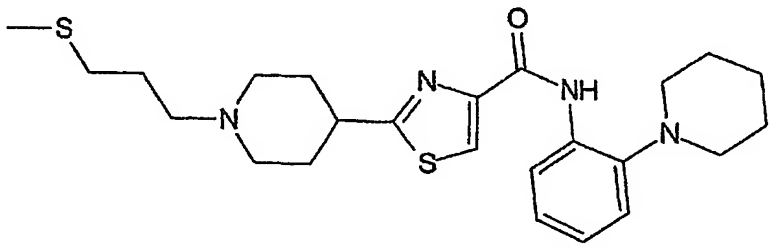
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1456 |  | |
| 1457 |  | |
| 1458 |  | |
| 1459 |  | |

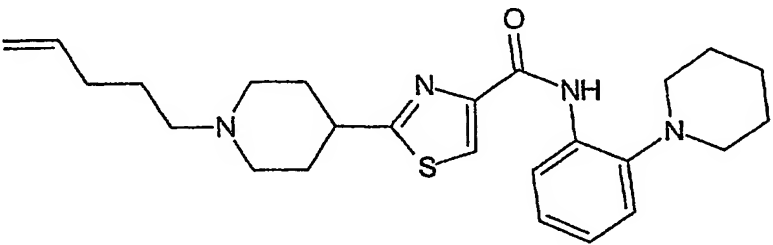
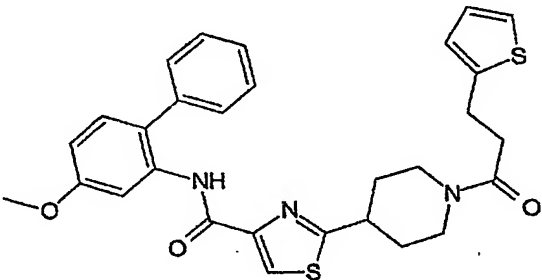
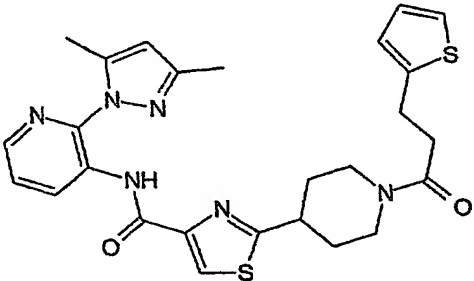
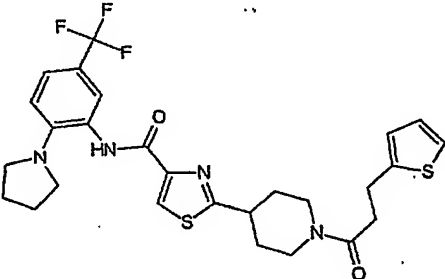


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1460 |  | |
| 1461 |  | |
| 1462 |  | |
| 1463 |  | |

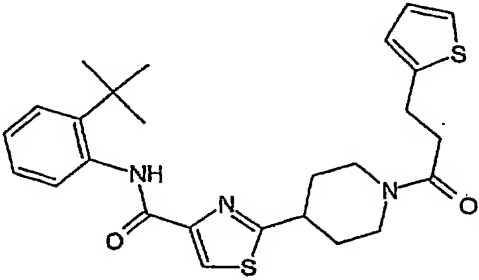
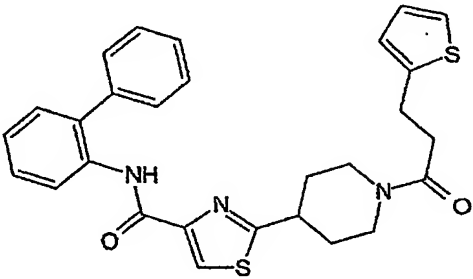
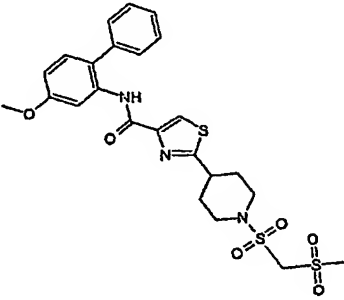
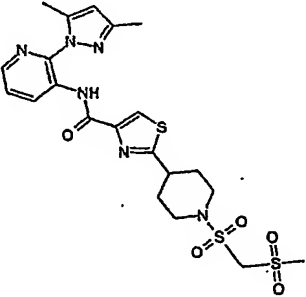
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1464 |  | |
| 1465 |  | |
| 1466 |  | |
| 1467 |  | |

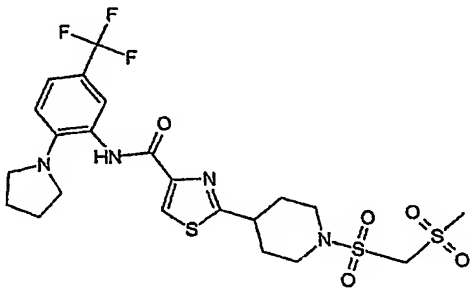
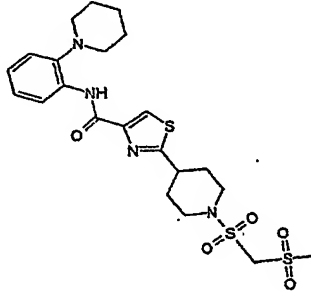
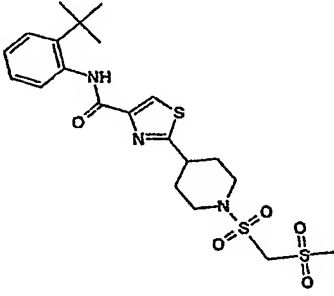
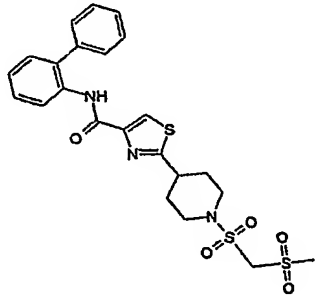


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1468 |  | |
| 1469 |  | |
| 1470 |  | |
| 1471 |  | |

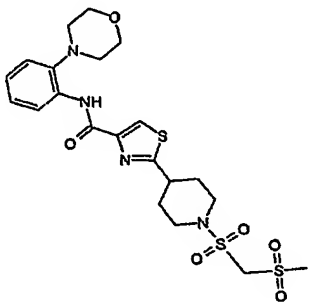
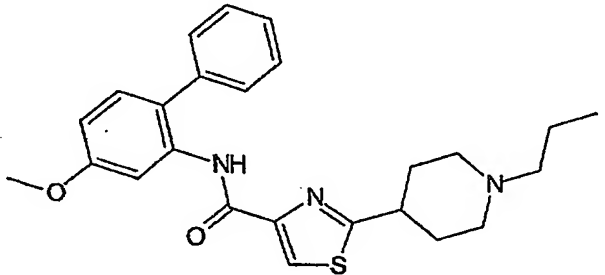
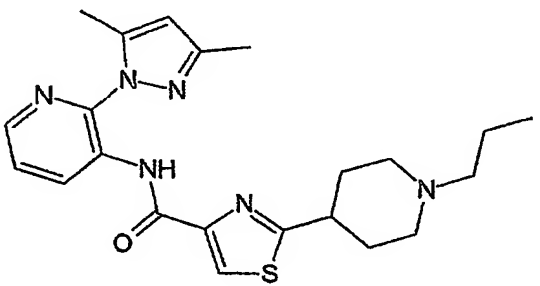
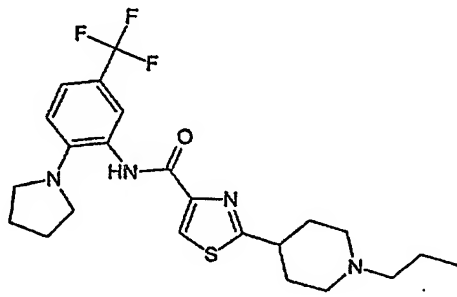
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1472 |  | |
| 1473 |  | |
| 1474 |  | |
| 1475 |  | |

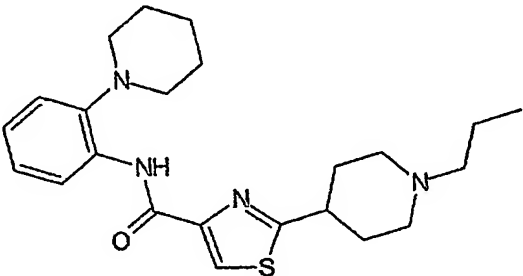
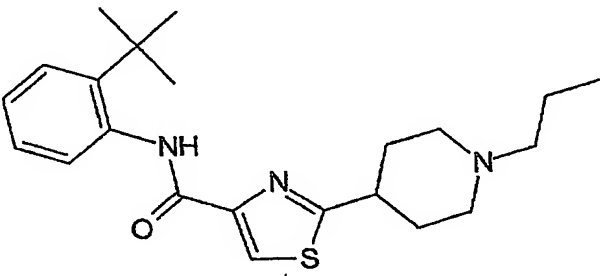
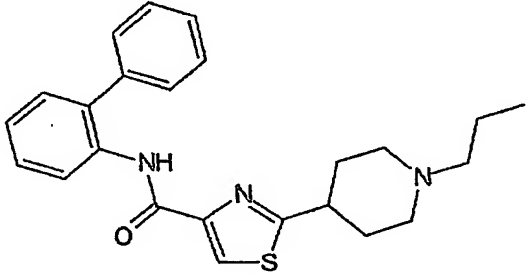
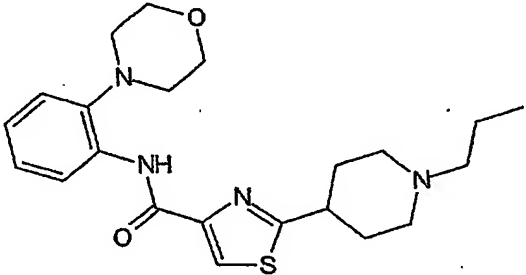


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1476 |  | |
| 1477 |  | |
| 1478 |  | |
| 1479 |  | |

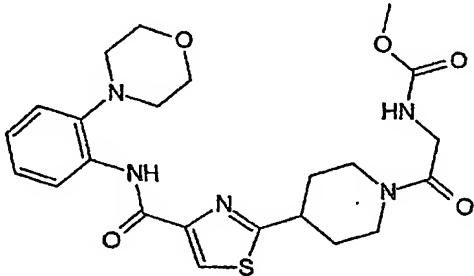
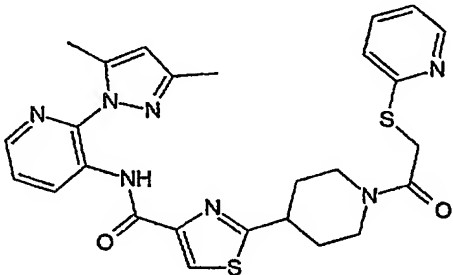
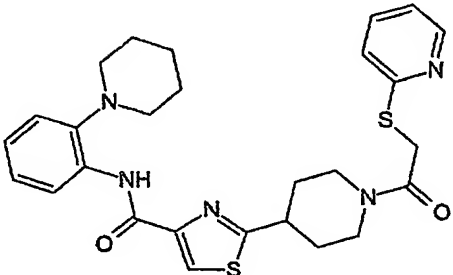
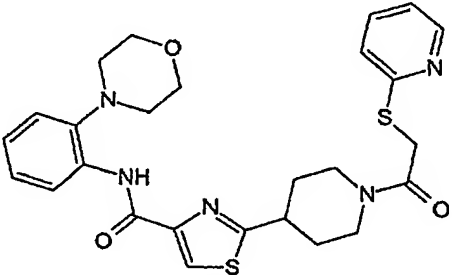
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1480 |  | |
| 1481 |  | |
| 1482 |  | |
| 1483 |  | |

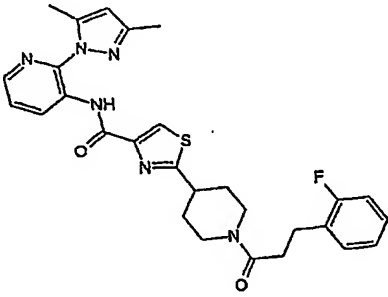
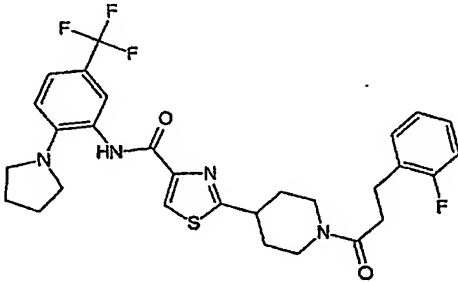
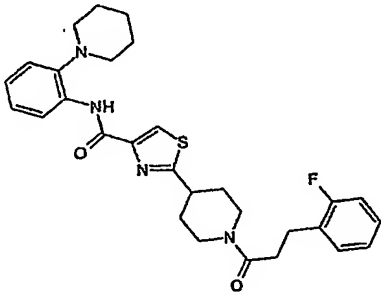
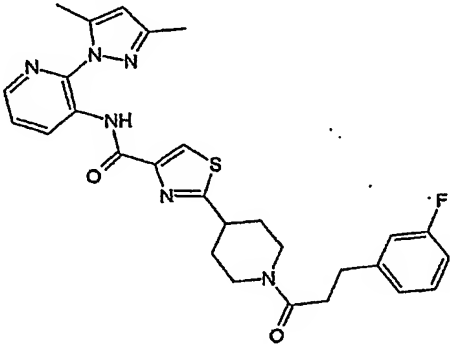


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1484 |  | |
| 1485 |  | |
| 1486 |  | |
| 1487 |  | |

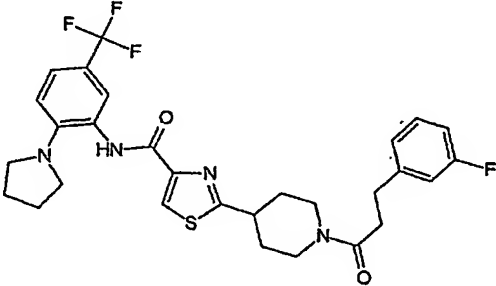
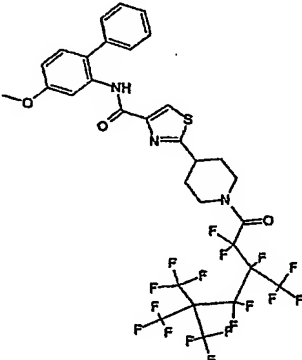
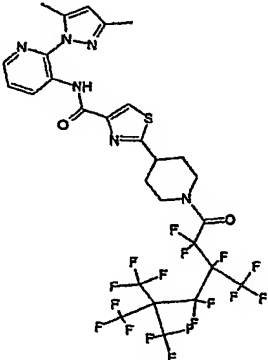
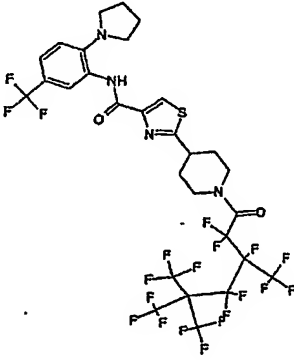
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1488 |  | |
| 1489 |  | |
| 1490 |  | |
| 1491 |  | |



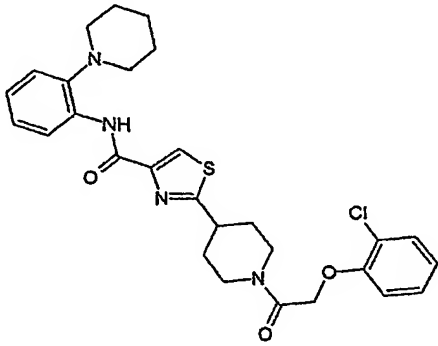
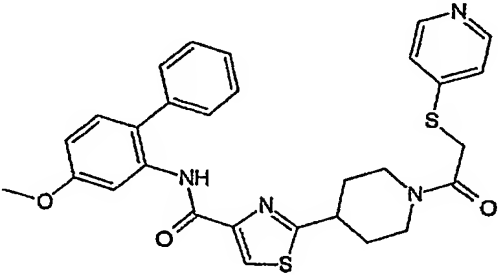
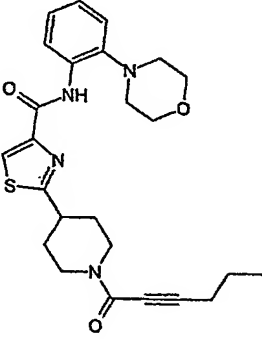
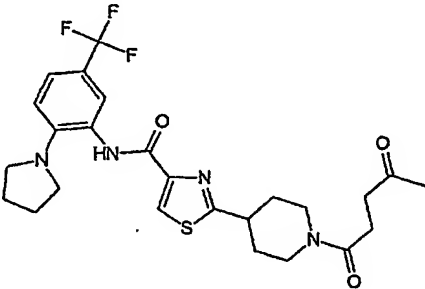
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1492 |  | |
| 1493 |  | |
| 1494 |  | |
| 1495 |  | |

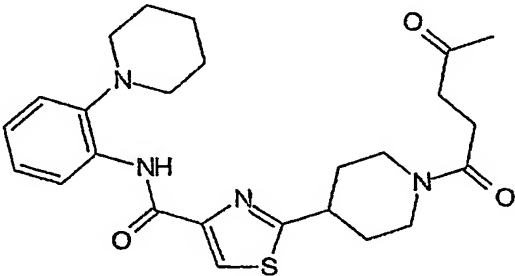
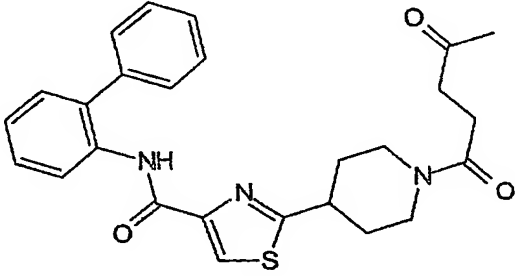
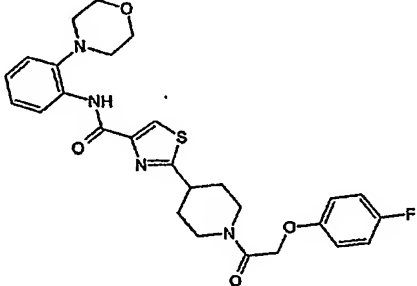
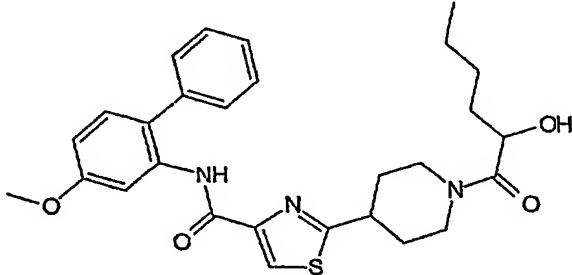
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1496 |  | |
| 1497 |  | |
| 1498 |  | |
| 1499 |  | |



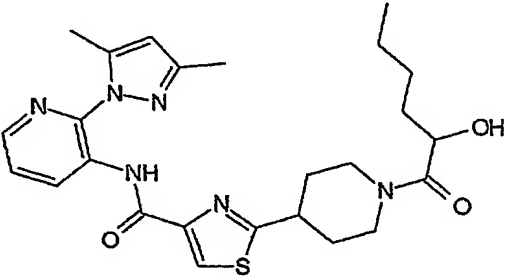
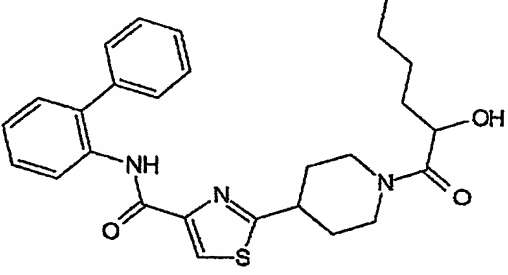
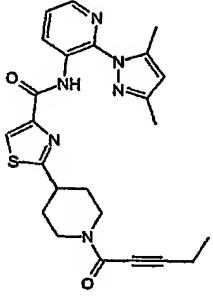
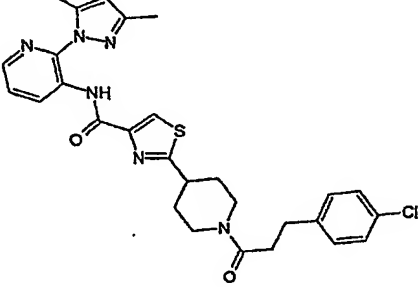
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1500 |  | |
| 1501 |  | |
| 1502 |  | |
| 1503 |  | |

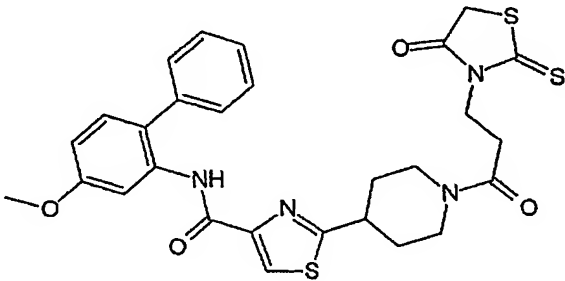
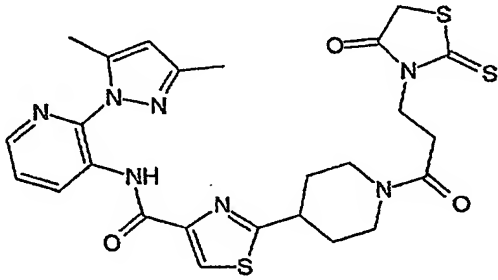
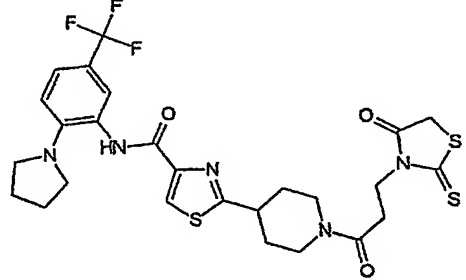
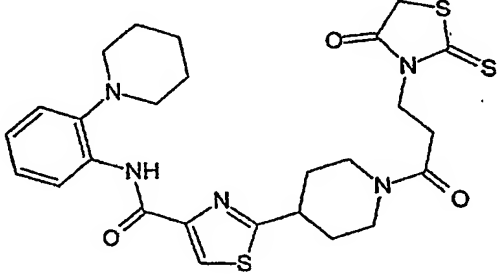


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1508 |  <chem>Clc1ccc(cc1)OCC(=O)N2CCCCC2c3nc(C(=O)Nc4ccccc4N5CCCCC5)s3</chem> | |
| 1509 |  <chem>COC1=CC=C(NC(=O)c2nc(C3CCCCN3C(=O)CS4C=CC=CC=N4)s2)C=C1</chem> | |
| 1510 |  <chem>CCCC#CC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)s2</chem> | |
| 1511 |  <chem>CC(=O)OCC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)sc2</chem> | |

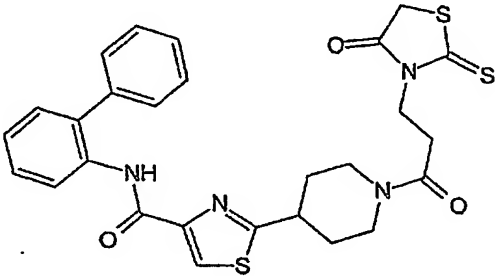
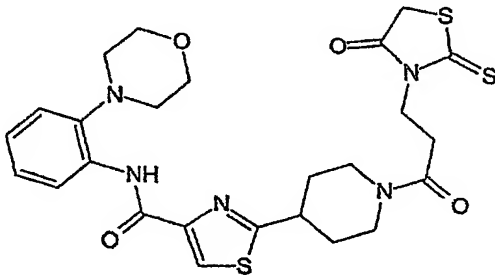
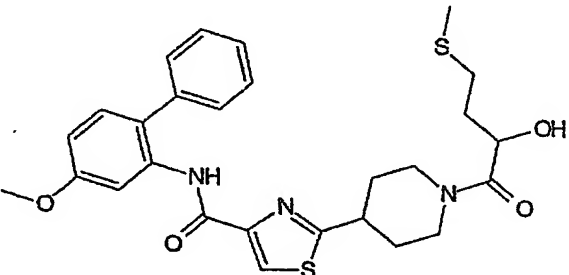
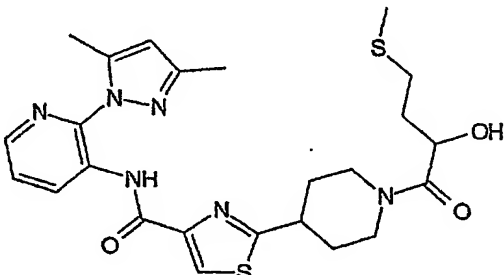
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1512 |  | |
| 1513 |  | |
| 1514 |  | |
| 1515 |  | |

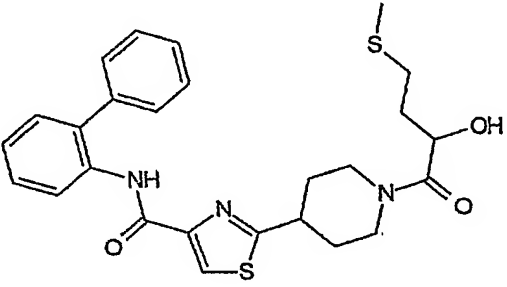
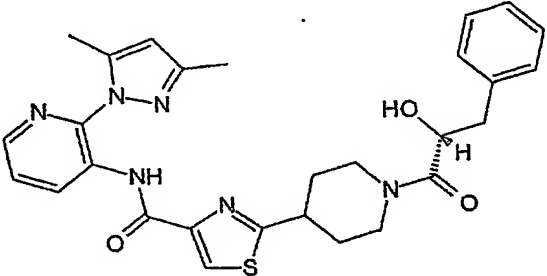
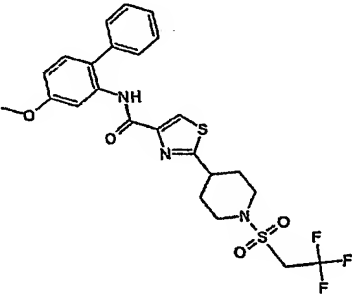
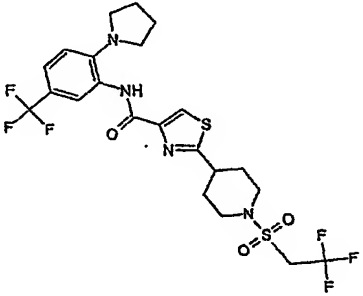


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1516 |  | |
| 1517 |  | |
| 1518 |  | |
| 1519 |  | |

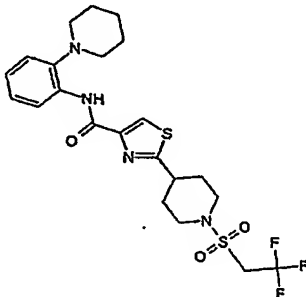
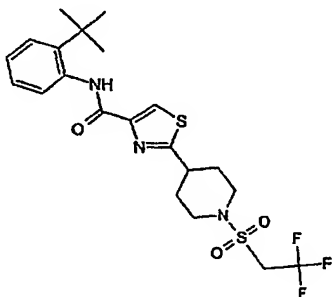
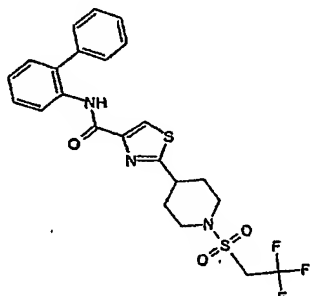
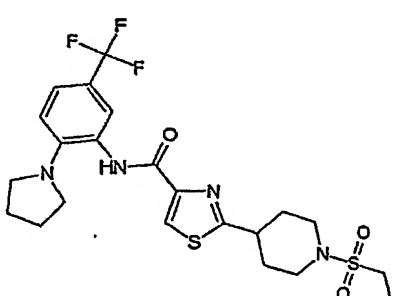
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1520 |  | |
| 1521 |  | |
| 1522 |  | |
| 1523 |  | |

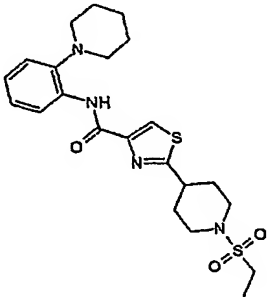
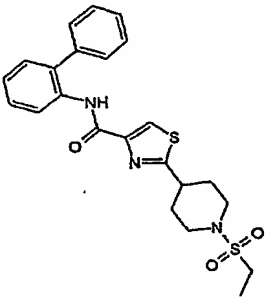
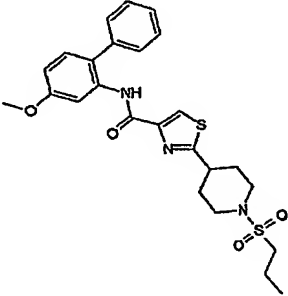
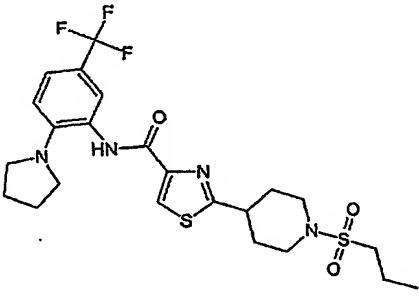


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1524 |  | |
| 1525 |  | |
| 1526 |  | |
| 1527 |  | |

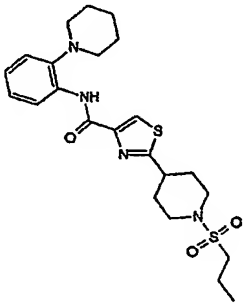
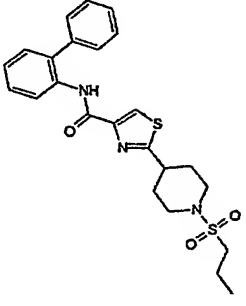
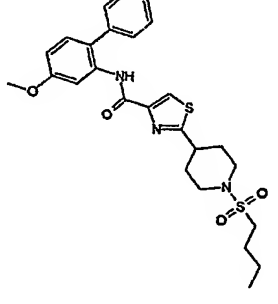
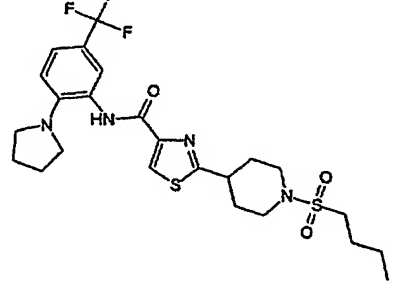
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1528 |  | |
| 1529 |  | |
| 1530 |  | |
| 1531 |  | |

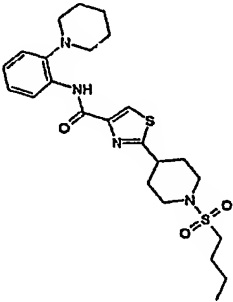
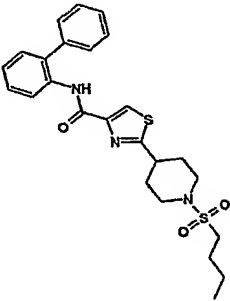
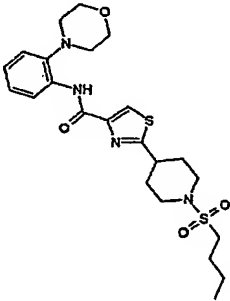
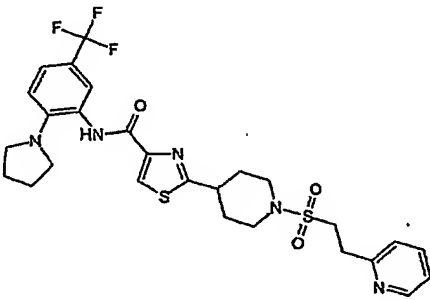


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1532 |  | |
| 1533 |  | |
| 1534 |  | |
| 1535 |  | |

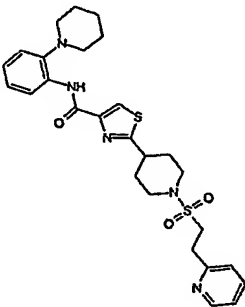
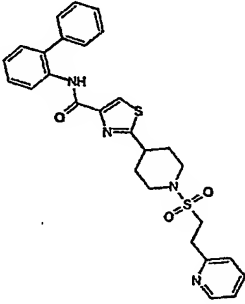
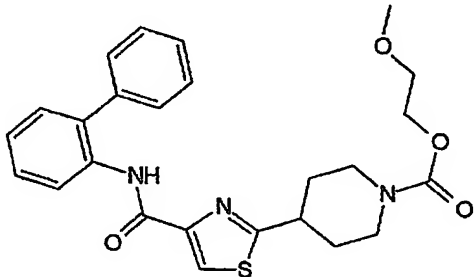
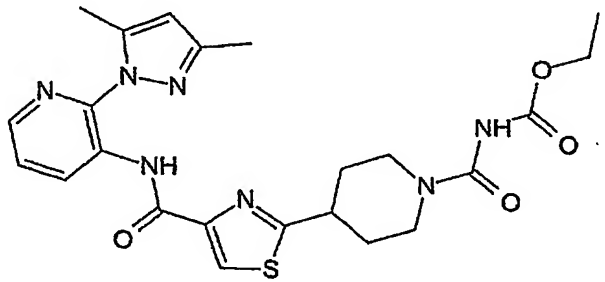
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1536 |  | |
| 1537 |  | |
| 1538 |  | |
| 1539 |  | |

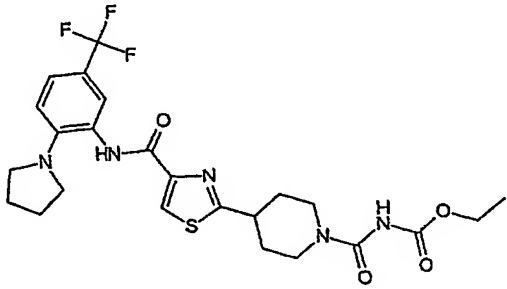
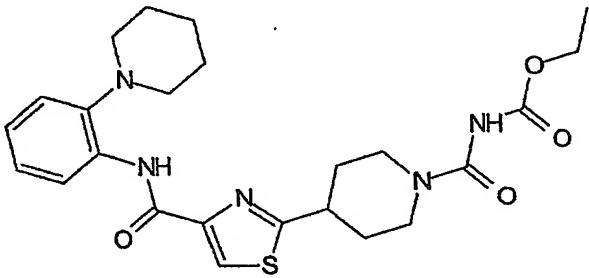
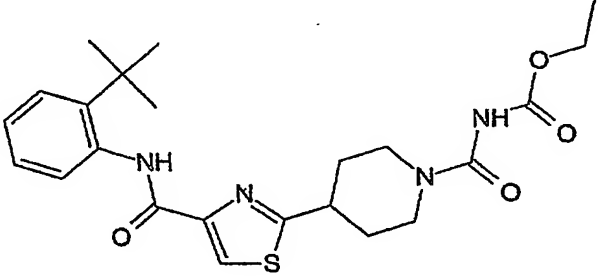
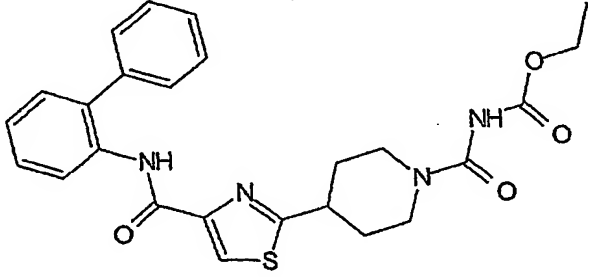


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1540 |  | |
| 1541 |  | |
| 1542 |  | |
| 1543 |  | |

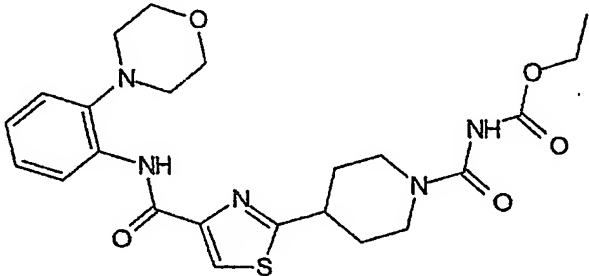
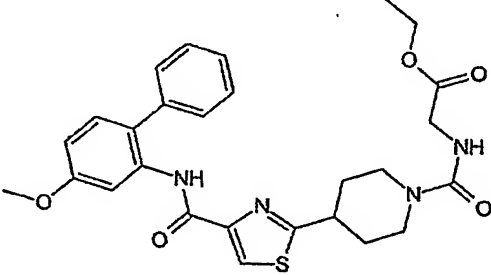
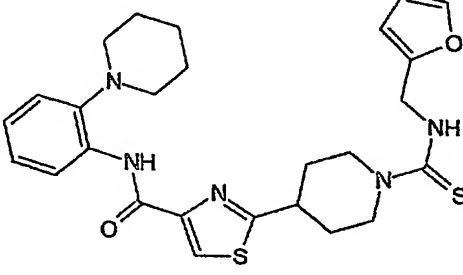
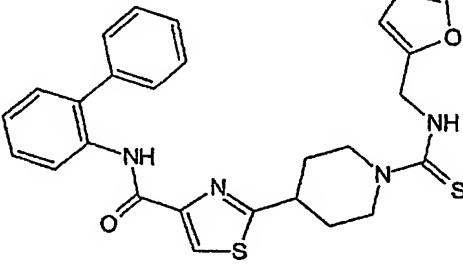
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1544 |  | |
| 1545 |  | |
| 1546 |  | |
| 1547 |  | |

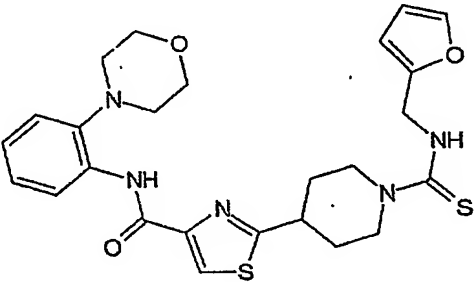
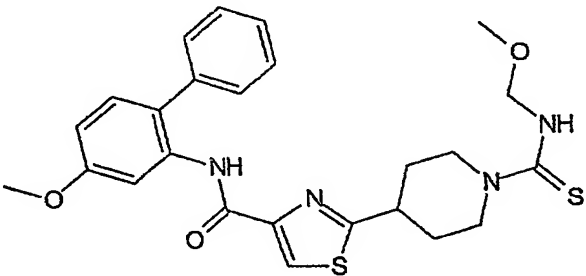
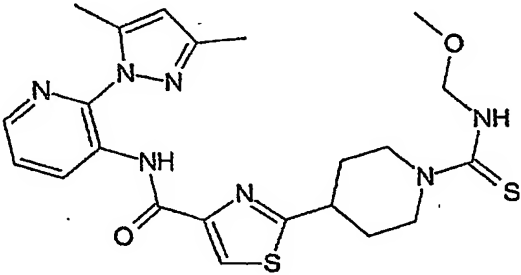
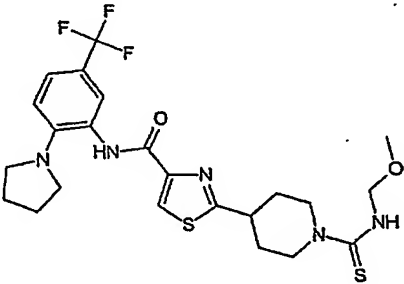


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1548 |  | |
| 1549 |  | |
| 1550 |  | |
| 1551 |  | |

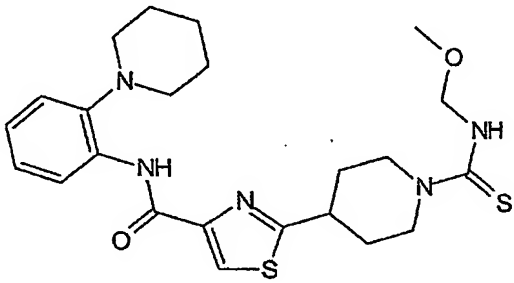
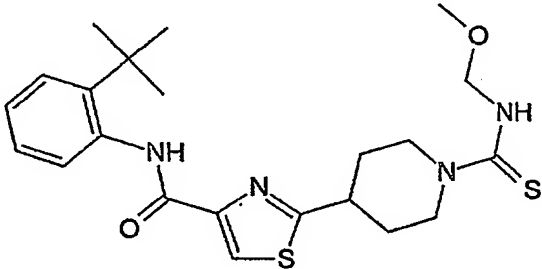
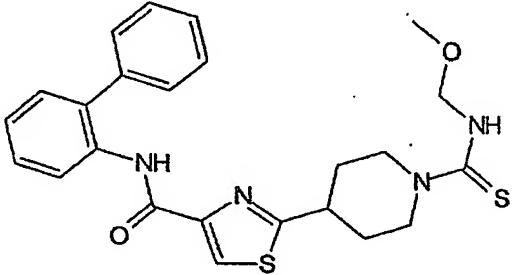
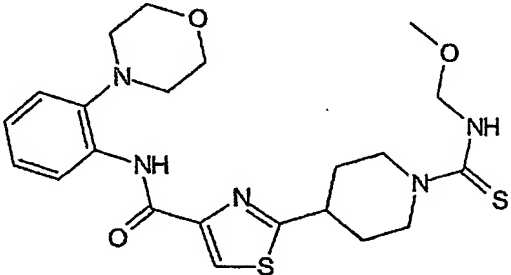
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1552 |  | |
| 1553 |  | |
| 1554 |  | |
| 1555 |  | |

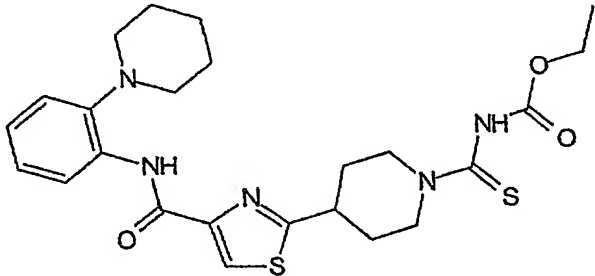
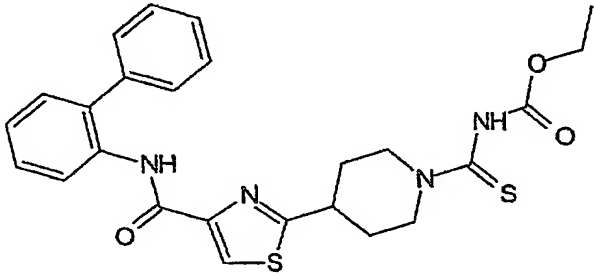
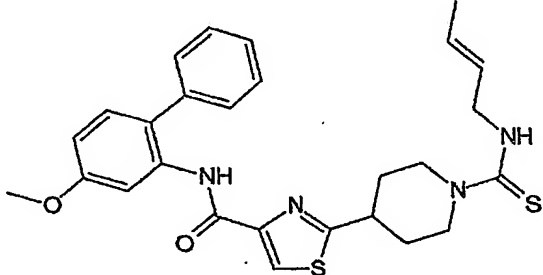
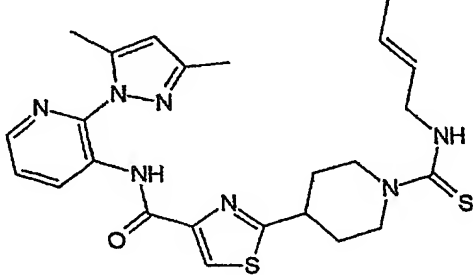


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1556 |  | |
| 1557 |  | |
| 1558 |  | |
| 1559 |  | |

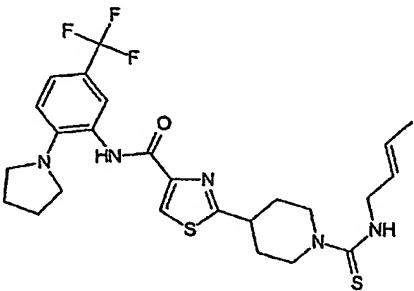
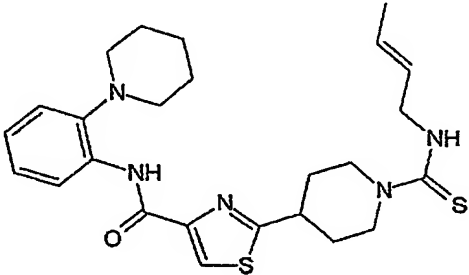
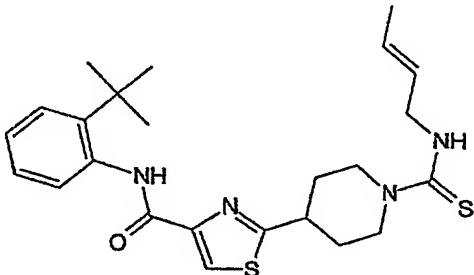
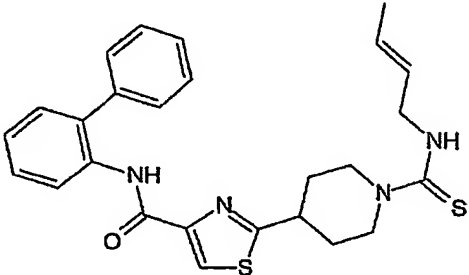
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1560 |  | |
| 1561 |  | |
| 1562 |  | |
| 1563 |  | |

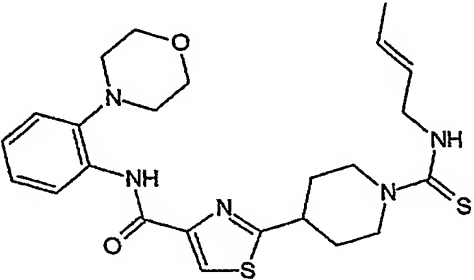
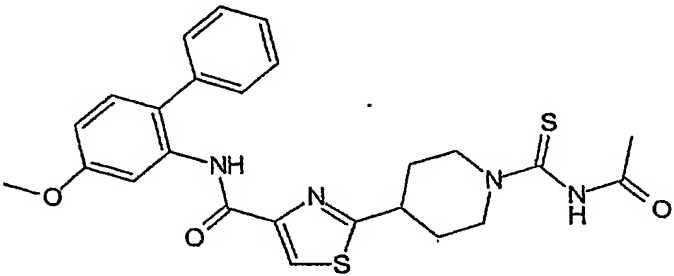
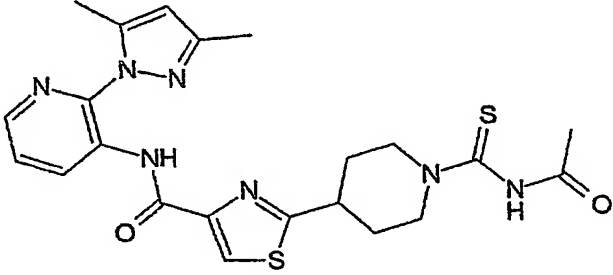
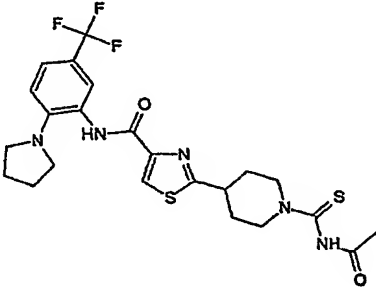


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1564 |  <chem>COC(=O)N[C@H]1CCCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)n2</chem> | |
| 1565 |  <chem>CC(C)(C)c1ccccc1NC(=O)c2sc(C3CCCN(C3)C(=O)NCO)nc2</chem> | |
| 1566 |  <chem>COC(=O)N[C@H]1CCCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3c4ccccc4)n2</chem> | |
| 1567 |  <chem>COC(=O)N[C@H]1CCCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)n2</chem> | |

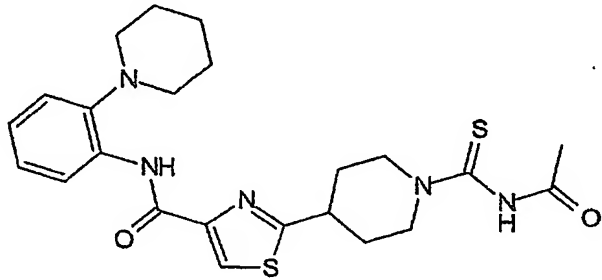
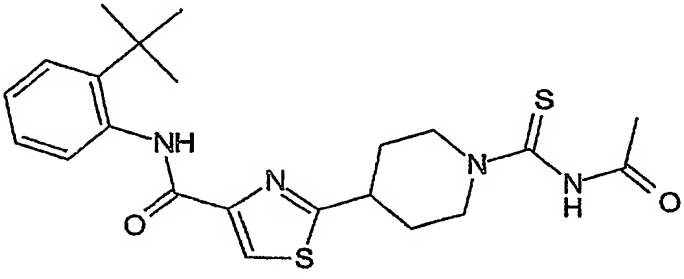
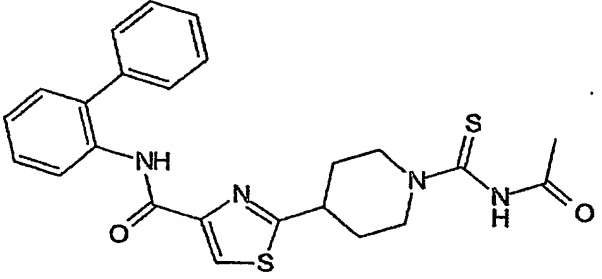
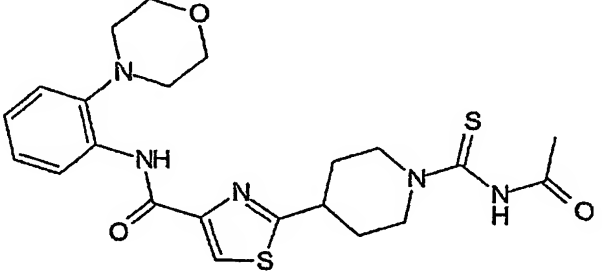
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1568 |  | |
| 1569 |  | |
| 1570 |  | |
| 1571 |  | |

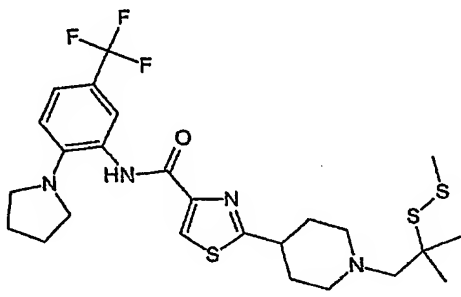
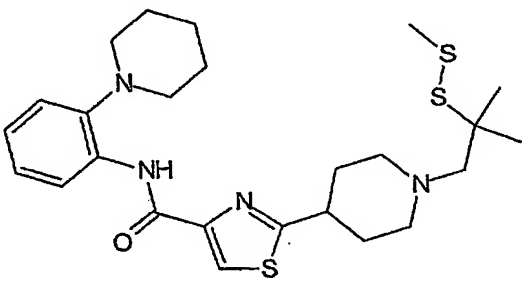
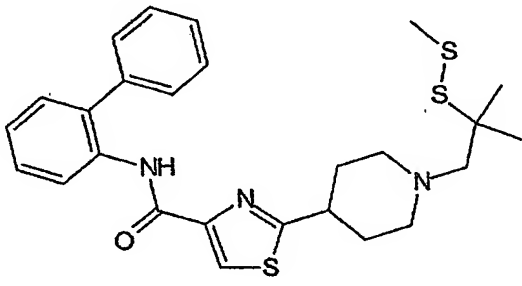
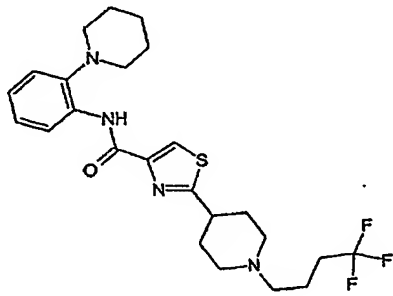


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1572 |  | |
| 1573 |  | |
| 1574 |  | |
| 1575 |  | |

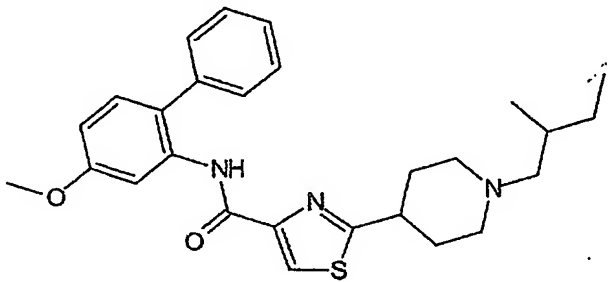
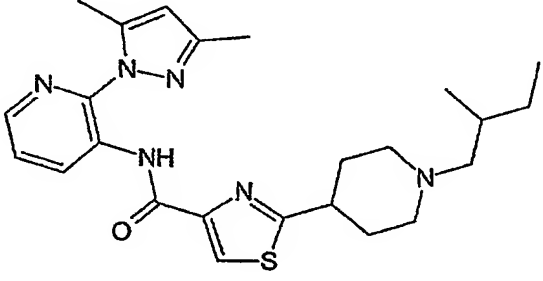
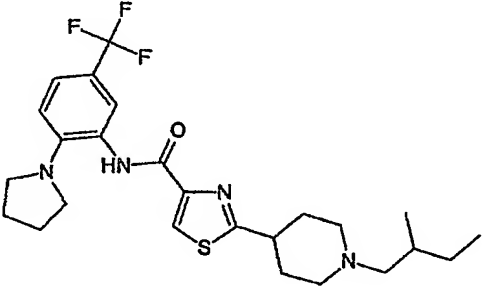
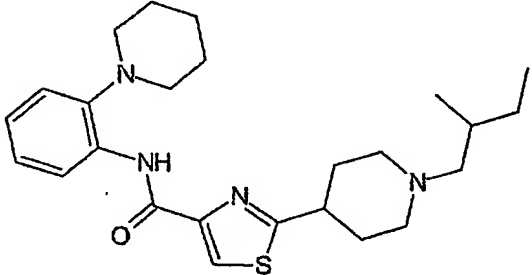
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1576 |  | |
| 1577 |  | |
| 1578 |  | |
| 1579 |  | |

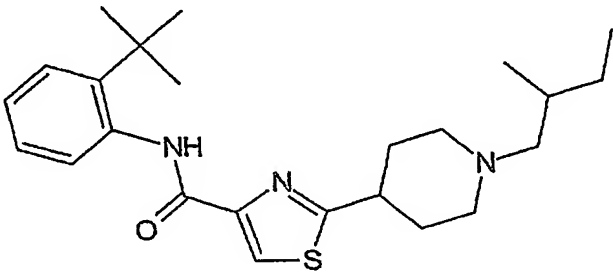
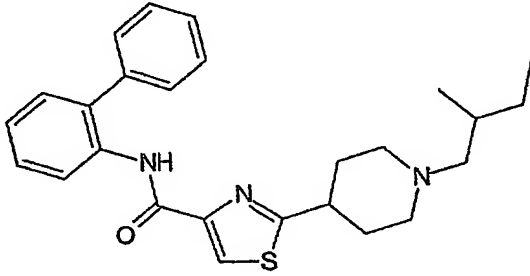
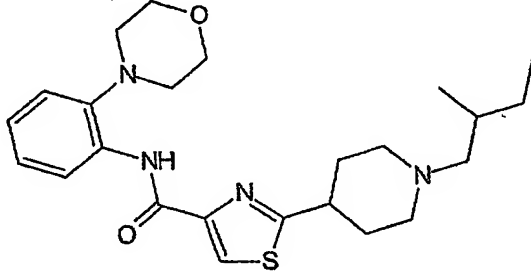
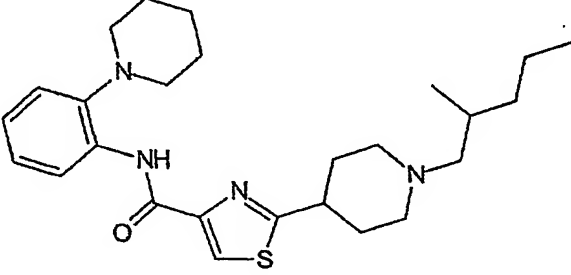


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1580 |  | |
| 1581 |  | |
| 1582 |  | |
| 1583 |  | |

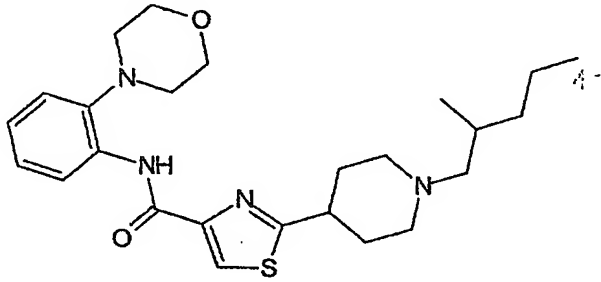
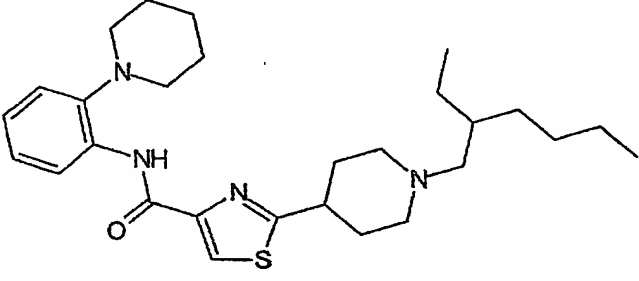
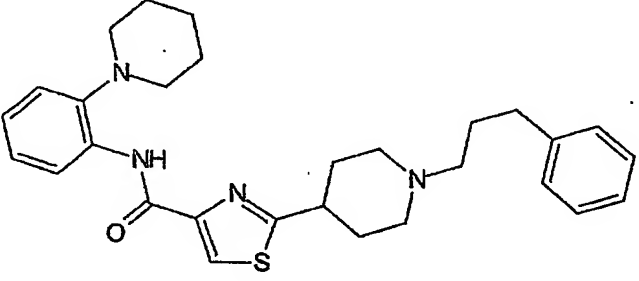
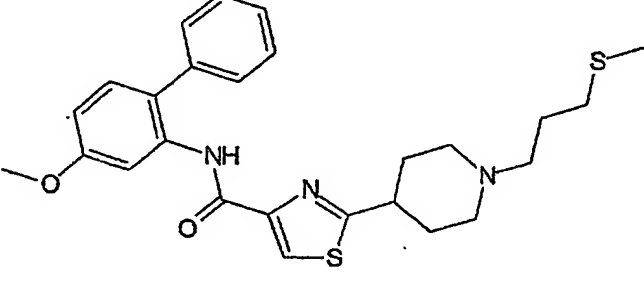
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1584 |  | |
| 1585 |  | |
| 1586 |  | |
| 1587 |  | |

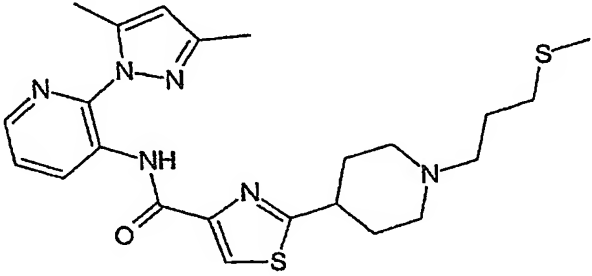
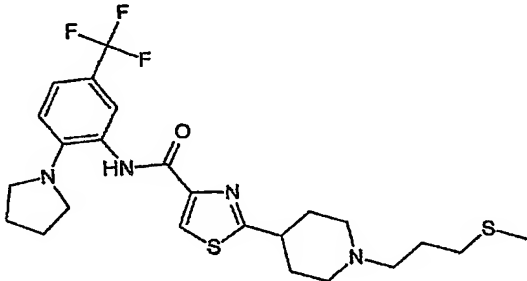
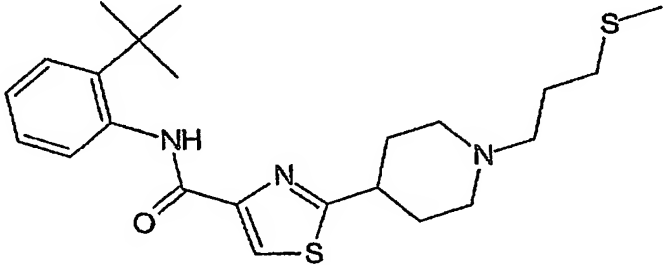
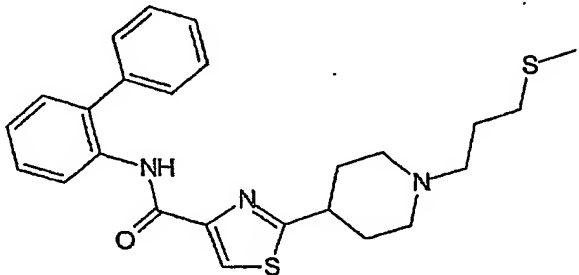


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1588 |  | |
| 1589 |  | |
| 1590 |  | |
| 1591 |  | |

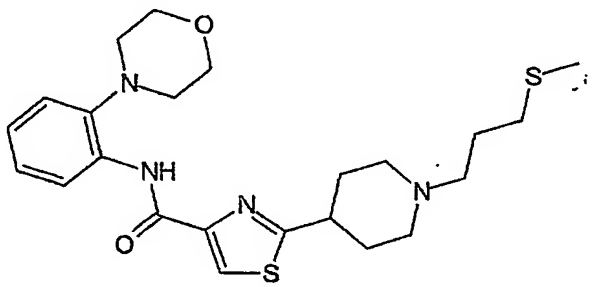
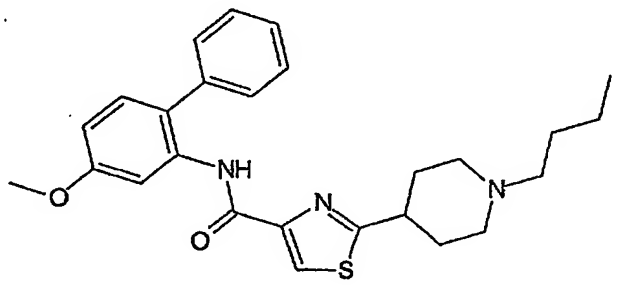
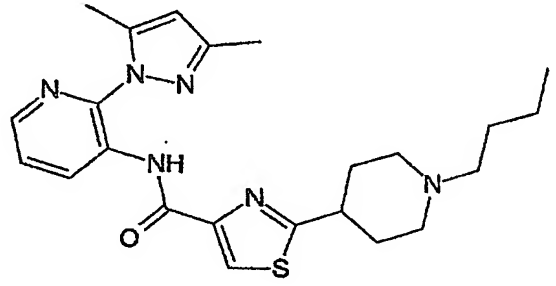
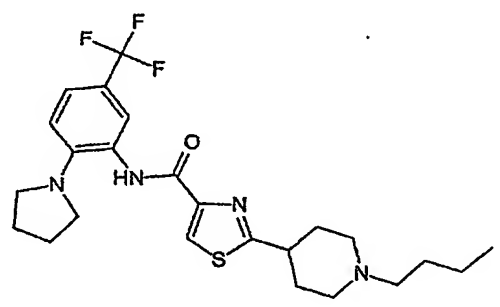
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1592 |  | |
| 1593 |  | |
| 1594 |  | |
| 1595 |  | |

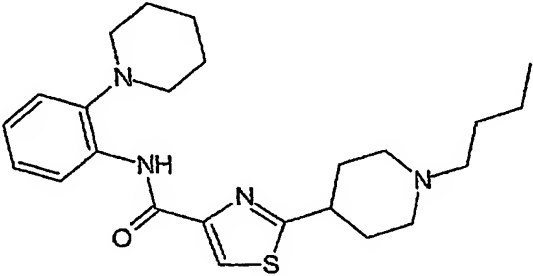
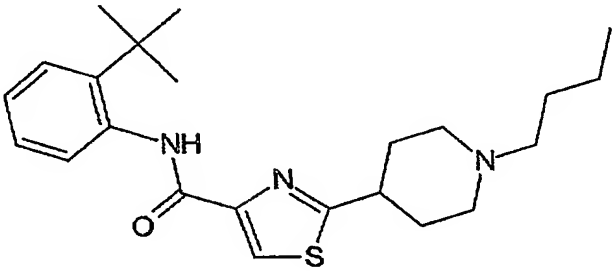
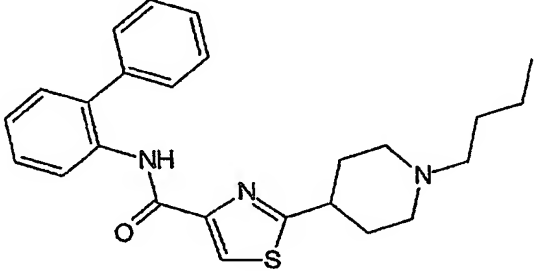
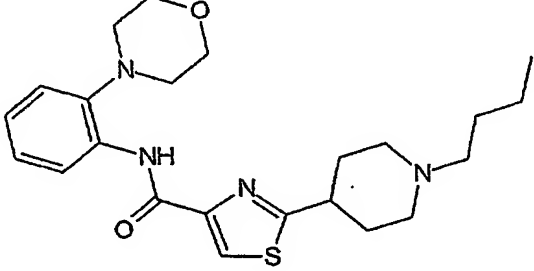


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1596 |  | |
| 1597 |  | |
| 1598 |  | |
| 1599 |  | |

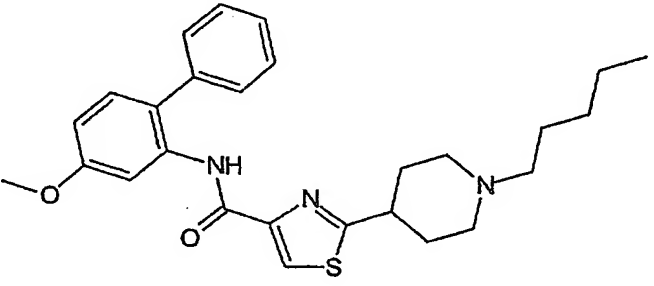
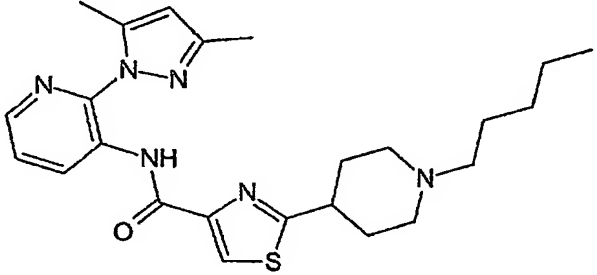
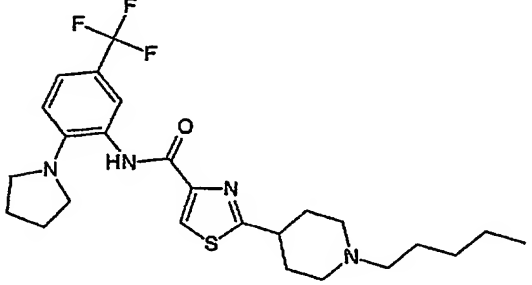
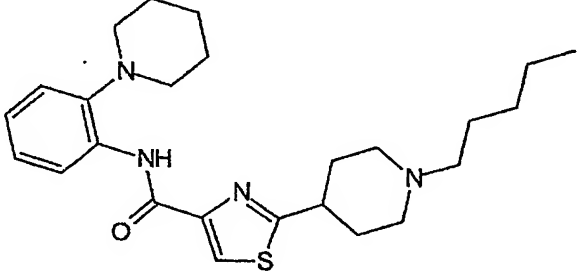
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1600 |  | |
| 1601 |  | |
| 1602 |  | |
| 1603 |  | |

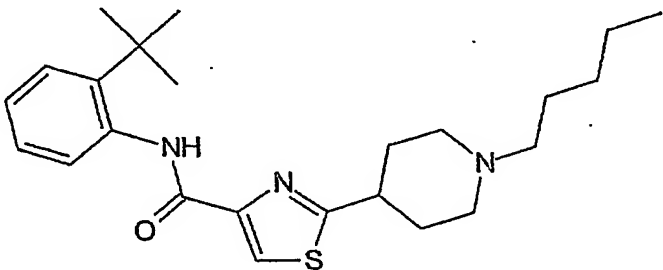
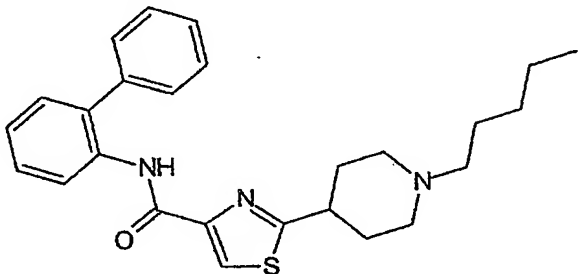
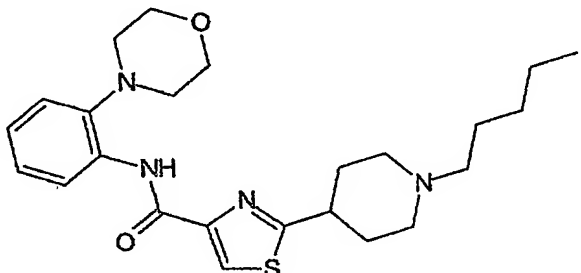
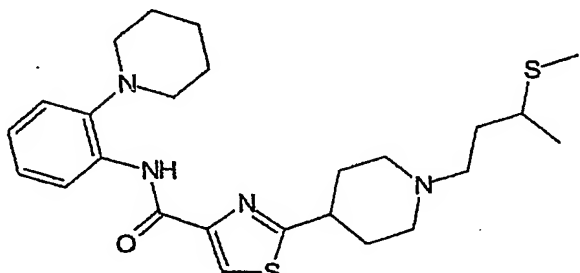


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1604 |  <chem>C1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)NC(=O)c3ccsc3C4CCN(CCCS)CC4</chem> | |
| 1605 |  <chem>COc1cc(ccc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3ccsc3C4CCN(CCC)CC4</chem> | |
| 1606 |  <chem>Cc1cc(C)nnc1-c2ccncc2NC(=O)c3ccsc3C4CCN(CCC)CC4</chem> | |
| 1607 |  <chem>C1CCN1c2cc(ccc2C(F)(F)F)NC(=O)c3ccsc3C4CCN(CCC)CC4</chem> | |

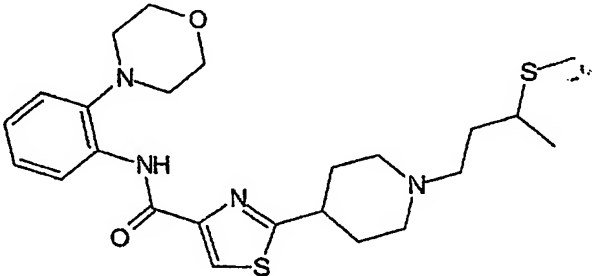
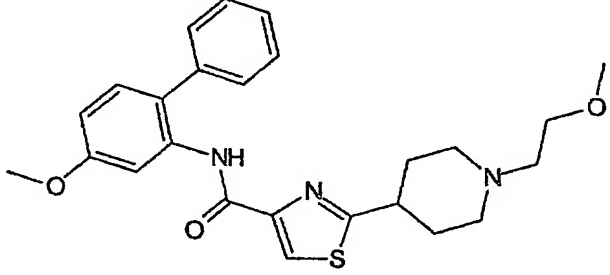
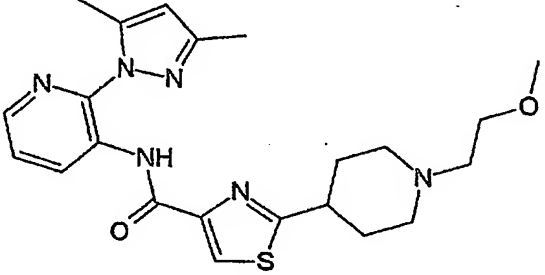
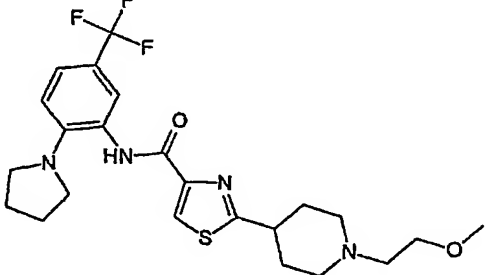
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1608 |  | |
| 1609 |  | |
| 1610 |  | |
| 1611 |  | |

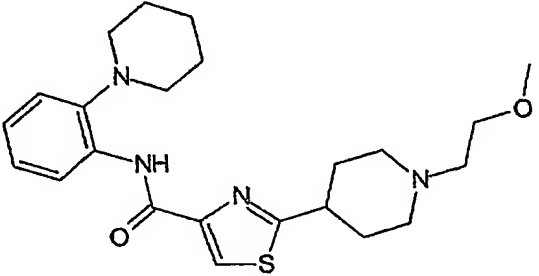
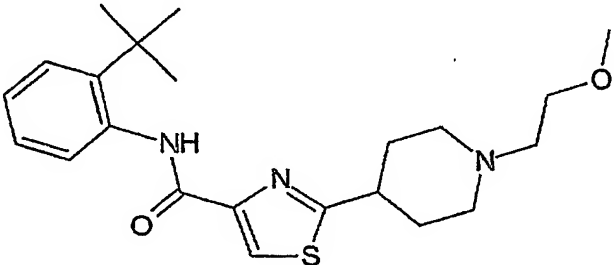
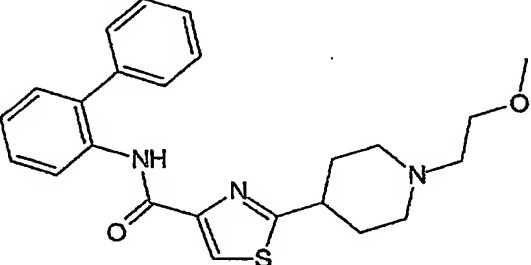
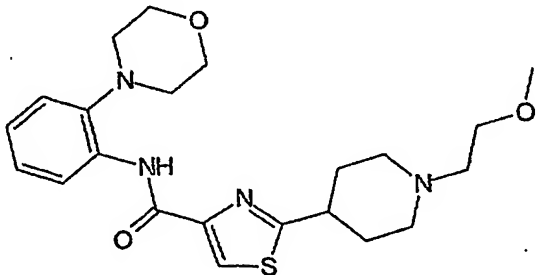


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1612 |  | |
| 1613 |  | |
| 1614 |  | |
| 1615 |  | |

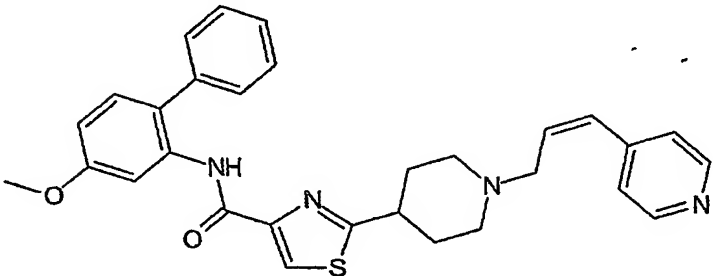
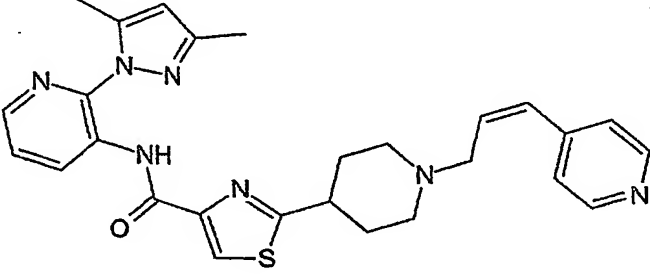
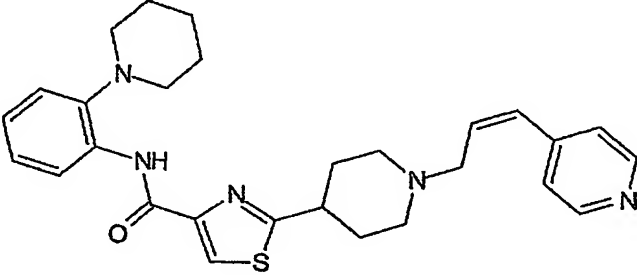
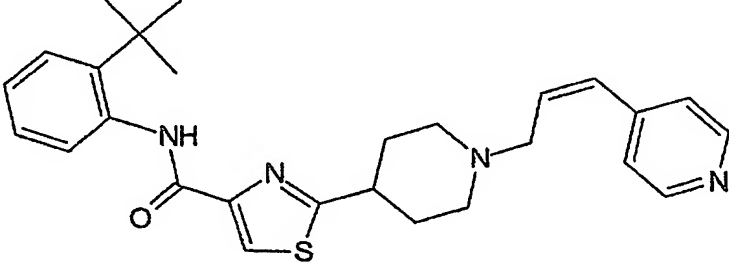
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1616 |  | |
| 1617 |  | |
| 1618 |  | |
| 1619 |  | |

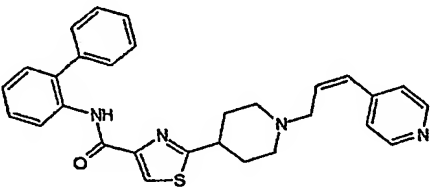
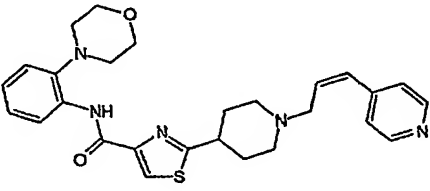
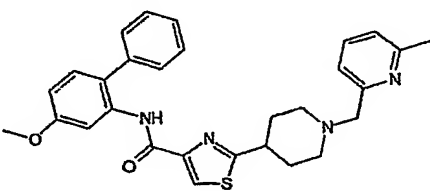
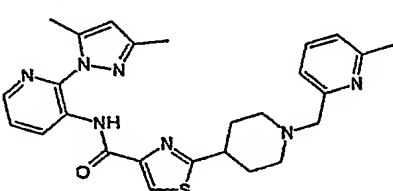
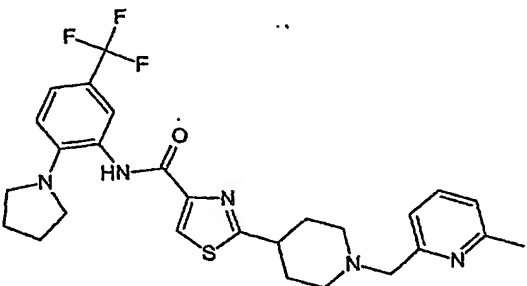


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1620 |  | |
| 1621 |  | |
| 1622 |  | |
| 1623 |  | |

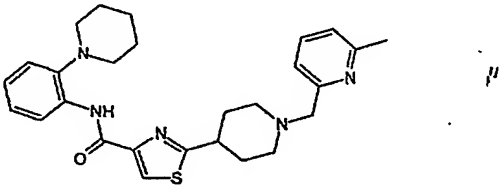
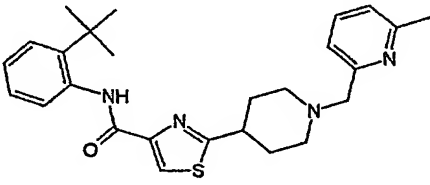
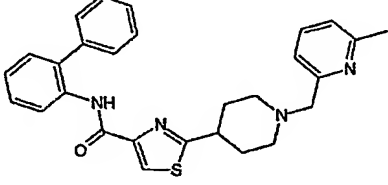
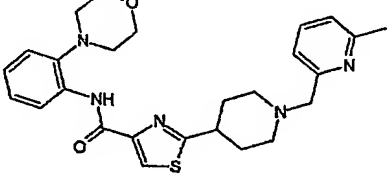
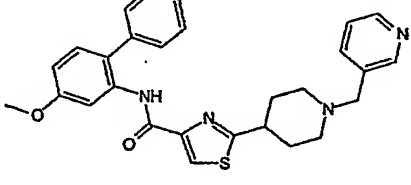
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1624 |  | |
| 1625 |  | |
| 1626 |  | |
| 1627 |  | |

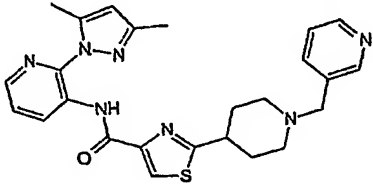
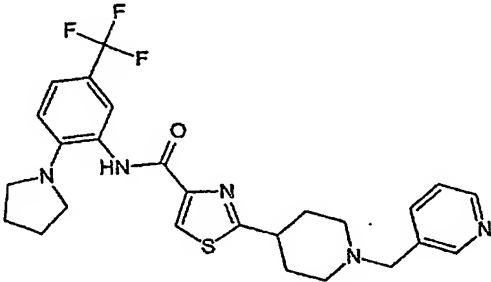
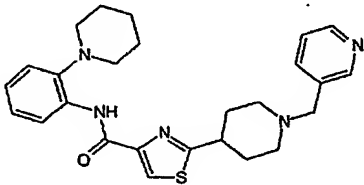
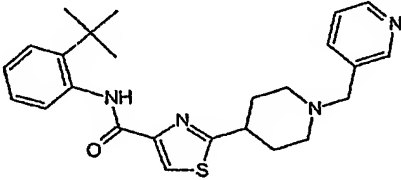
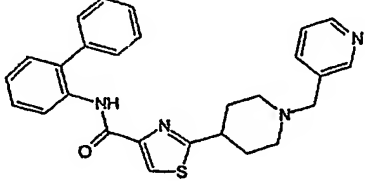


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1628 |  | |
| 1629 |  | |
| 1630 |  | |
| 1631 |  | |

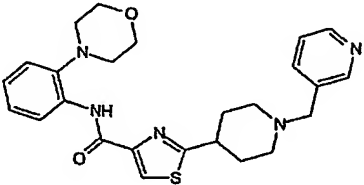
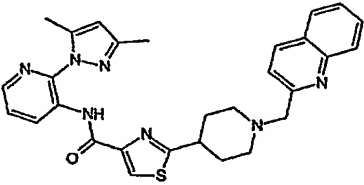
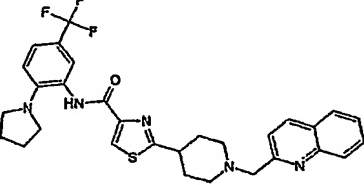
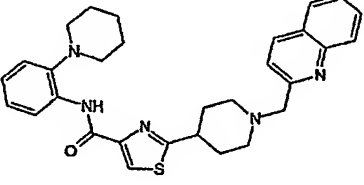
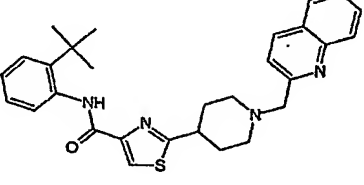
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1632 |  | |
| 1633 |  | |
| 1634 |  | |
| 1635 |  | |
| 1636 |  | |

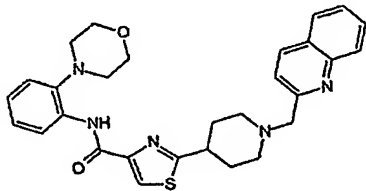
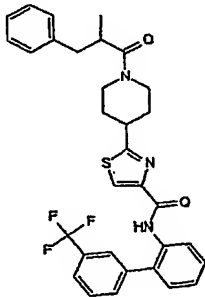
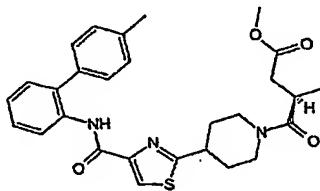
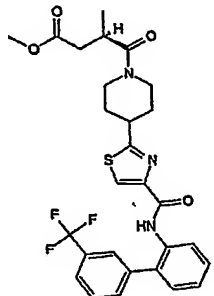


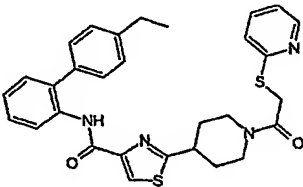
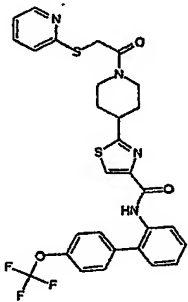
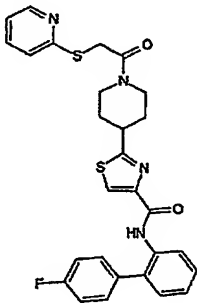
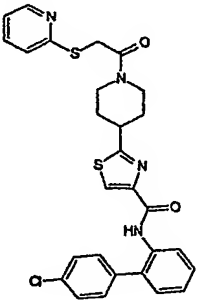
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1637 |  | |
| 1638 |  | |
| 1639 |  | |
| 1640 |  | |
| 1641 |  | |

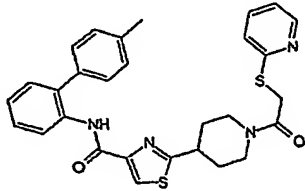
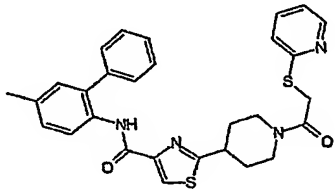
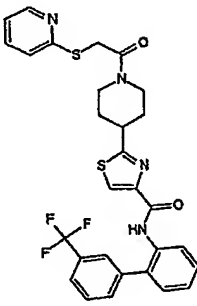
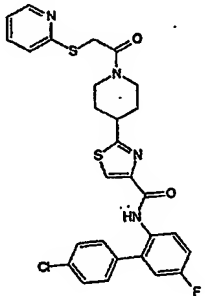
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1642 |  | |
| 1643 |  | |
| 1644 |  | |
| 1645 |  | |
| 1646 |  | |



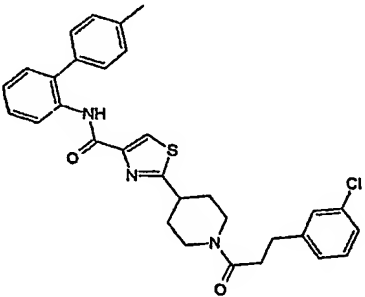
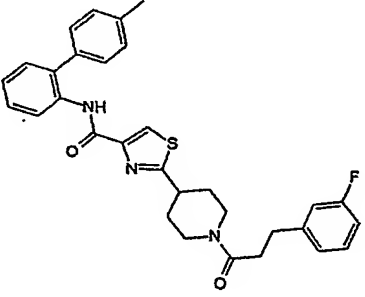
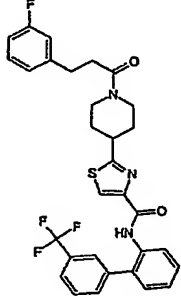
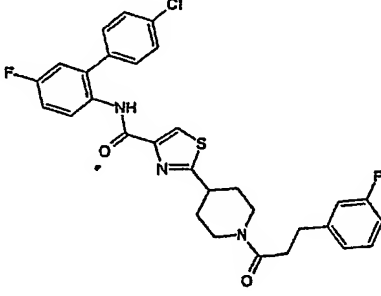
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1647 |  | |
| 1648 |  | |
| 1649 |  | |
| 1650 |  | |
| 1651 |  | |

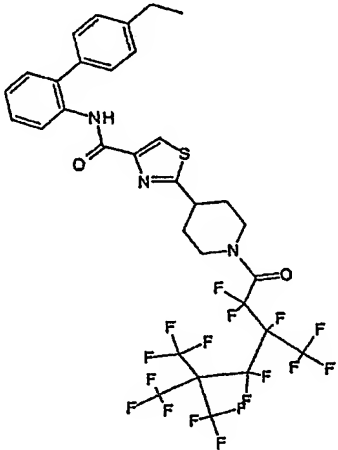
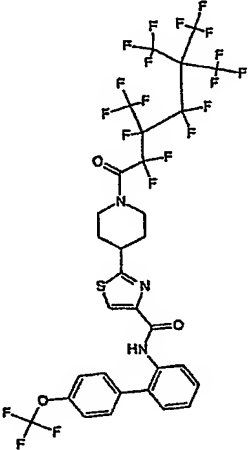
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1652 |  | |
| 1653 |  | |
| 1654 |  | |
| 1655 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1656 |  | |
| 1657 |  | |
| 1658 |  | |
| 1659 |  | |

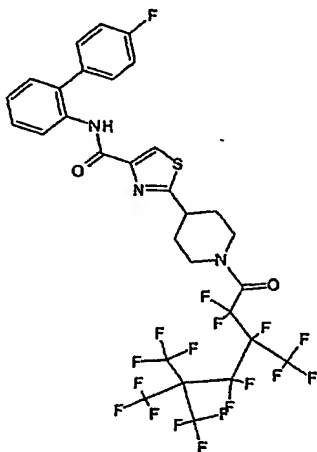
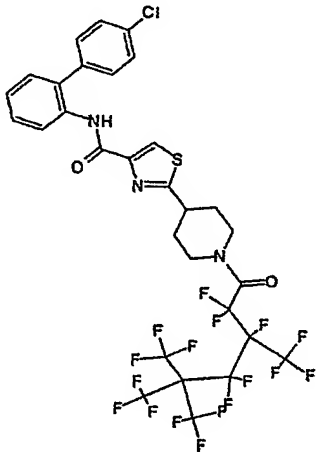
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1660 |  | |
| 1661 |  | |
| 1662 |  | |
| 1663 |  | |

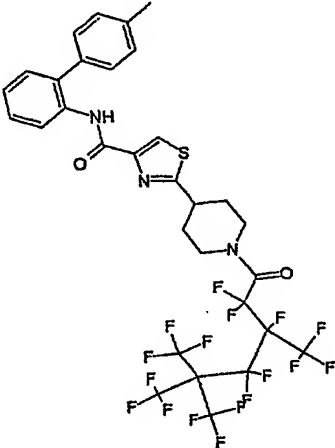
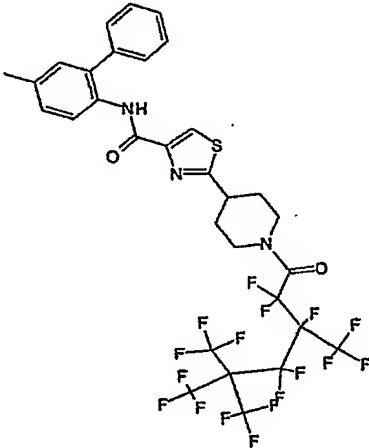


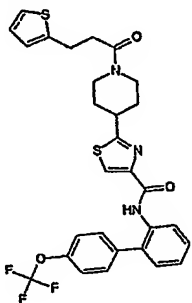
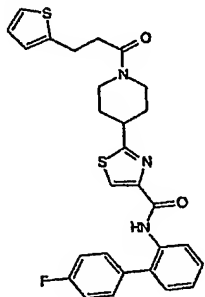
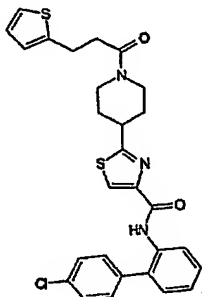
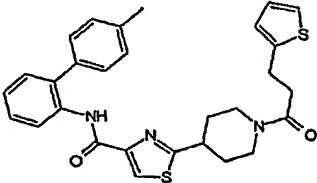
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1664 |  | |
| 1665 |  | |
| 1666 |  | |
| 1667 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1668 |  | |
| 1669 |  | |

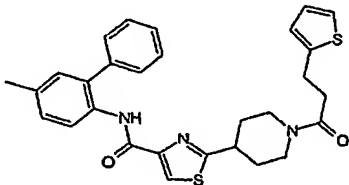
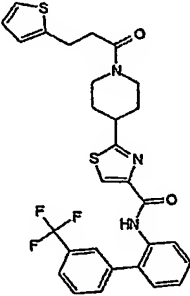
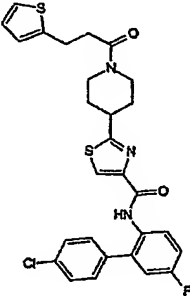
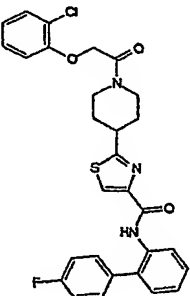


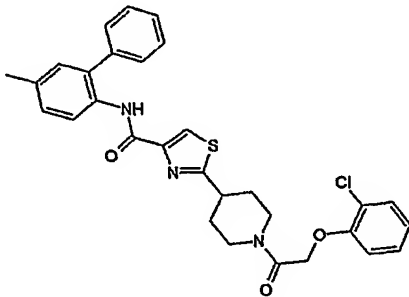
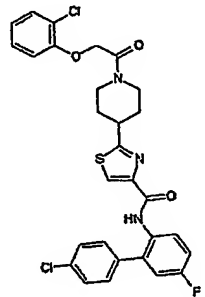
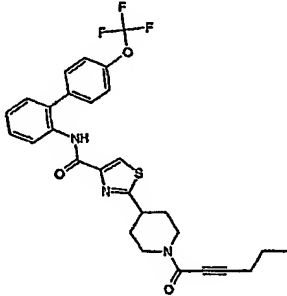
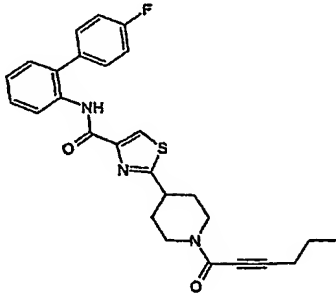
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1670 |  | |
| 1671 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1672 |  <p>The chemical structure of compound 1672 features a 4-methylphenyl group attached to a biphenyl system. This biphenyl system is linked via an amide bond to a thiazole ring. The thiazole ring is further connected to a piperidine ring, which is substituted with a trifluoromethyl group and a complex perfluorinated alkyl chain. The perfluorinated chain consists of a central carbon atom bonded to three trifluoromethyl groups and one additional trifluoromethyl group, forming a branched structure.</p> | |
| 1673 |  <p>The chemical structure of compound 1673 is similar to compound 1672, but the biphenyl system is substituted with a phenyl group and a 4-methylphenyl group. The rest of the molecule, including the thiazole, piperidine, and perfluorinated alkyl chain, remains the same as in compound 1672.</p> | |

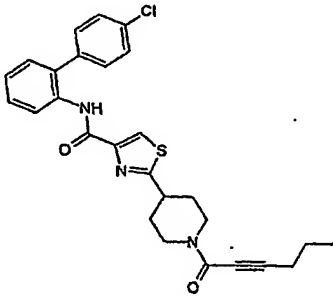
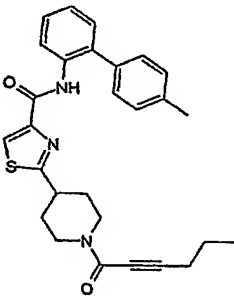
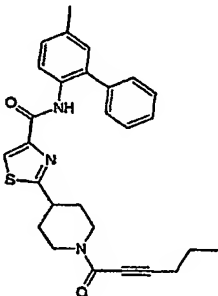
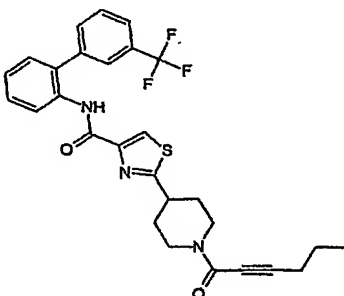
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1677 |  | |
| 1678 |  | |
| 1679 |  | |
| 1680 |  | |

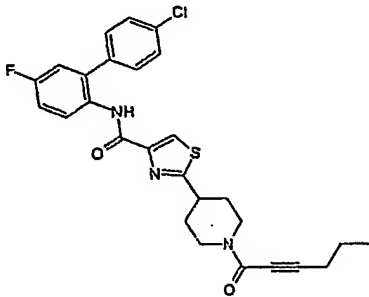
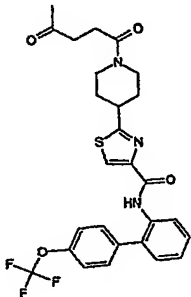
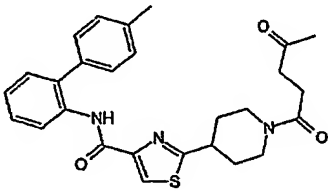
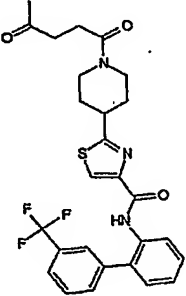


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1681 |  | |
| 1682 |  | |
| 1683 |  | |
| 1684 |  | |

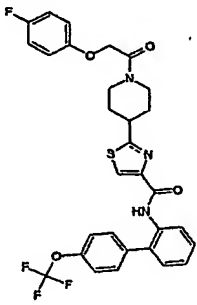
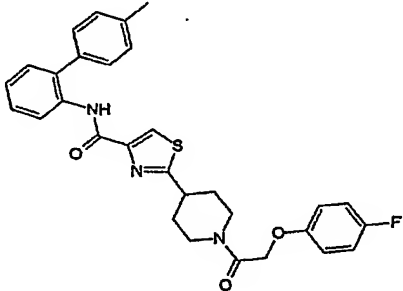
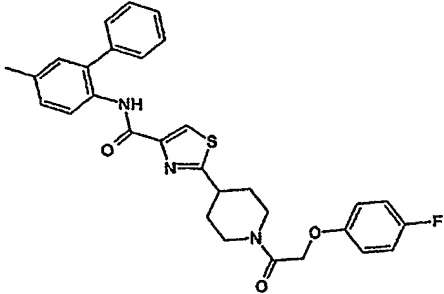
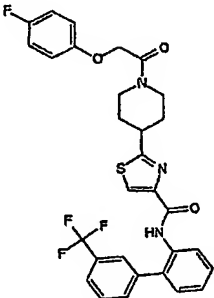
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1685 |  | |
| 1686 |  | |
| 1687 |  | |
| 1688 |  | |

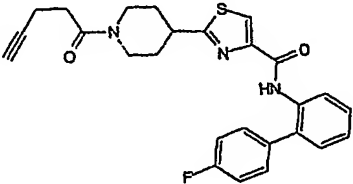
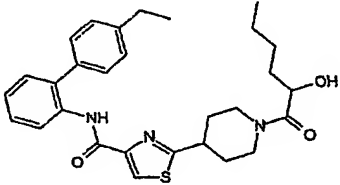
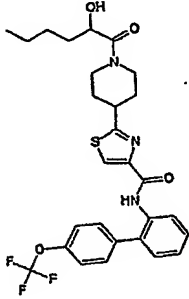
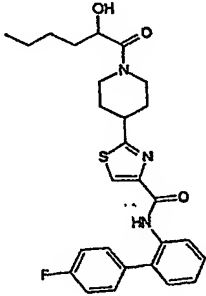


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1689 |  | |
| 1690 |  | |
| 1691 |  | |
| 1692 |  | |

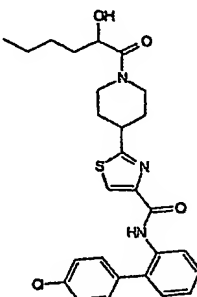
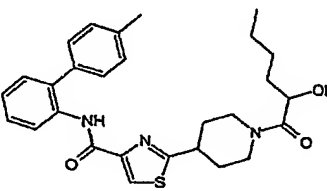
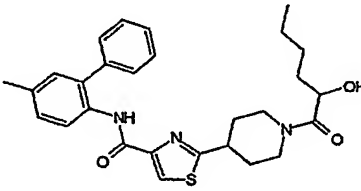
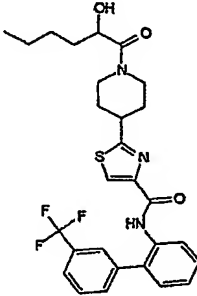
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1693 |  | |
| 1694 |  | |
| 1695 |  | |
| 1696 |  | |

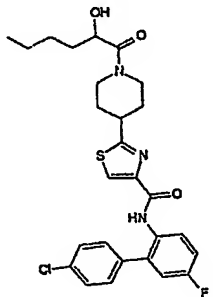
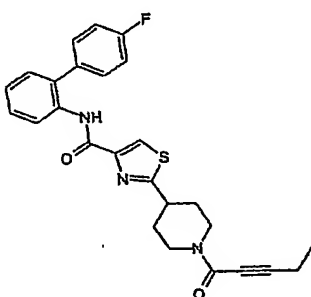
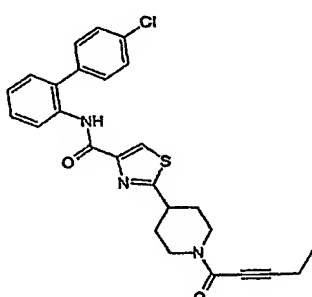
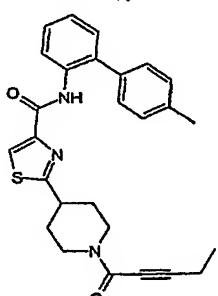


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1697 |  | |
| 1698 |  | |
| 1699 |  | |
| 1700 |  | |

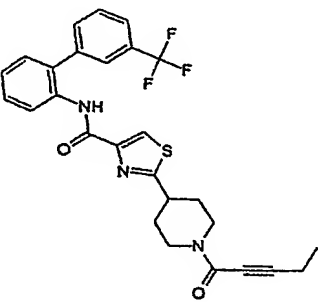
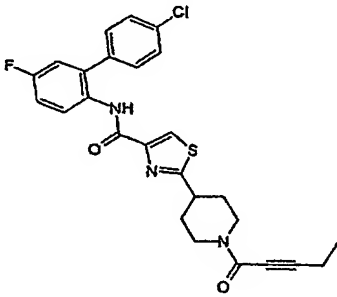
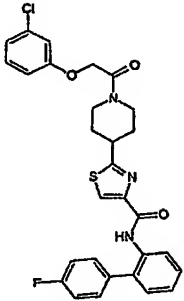
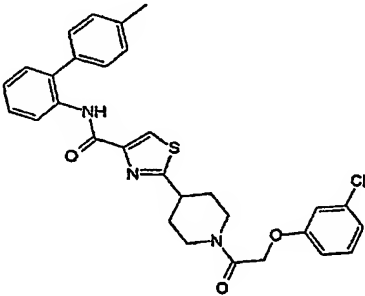
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1701 |  | |
| 1702 |  | |
| 1703 |  | |
| 1704 |  | |

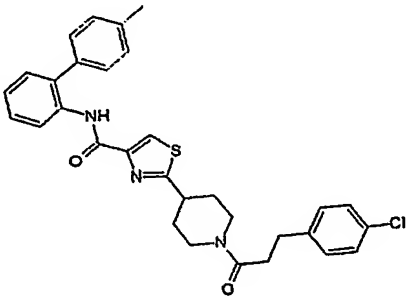
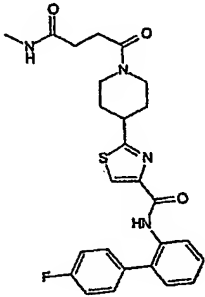
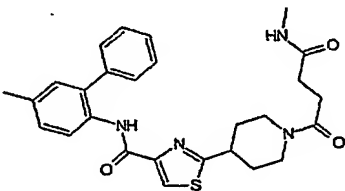
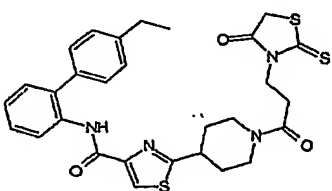


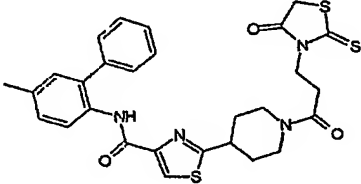
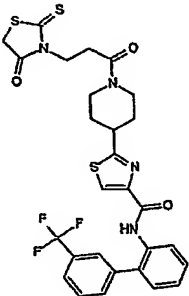
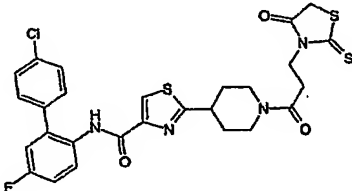
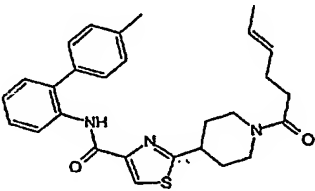
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1705 |  | |
| 1706 |  | |
| 1707 |  | |
| 1708 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1709 |  | |
| 1710 |  | |
| 1711 |  | |
| 1712 |  | |

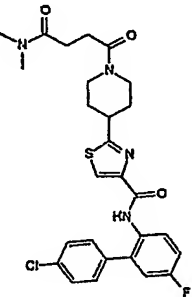
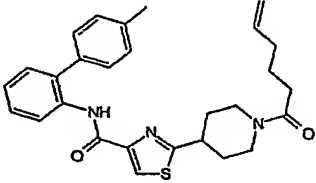
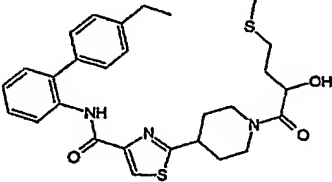
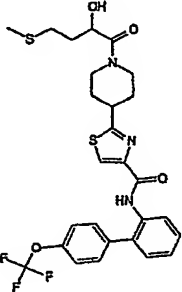


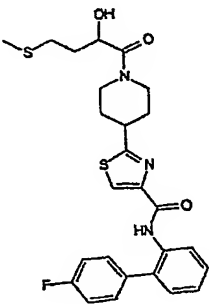
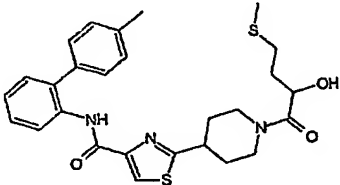
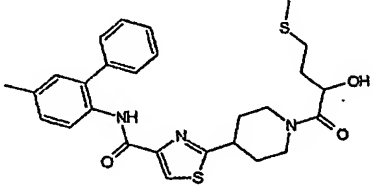
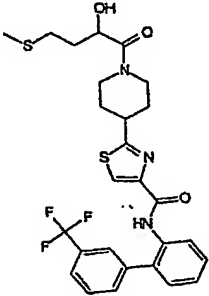
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1713 |  | |
| 1714 |  | |
| 1715 |  | |
| 1716 |  | |

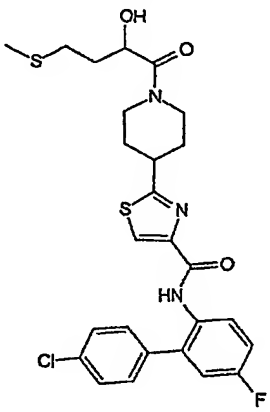
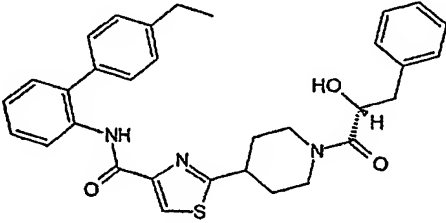
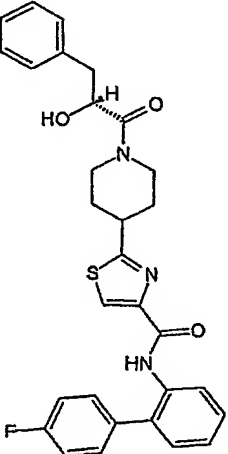
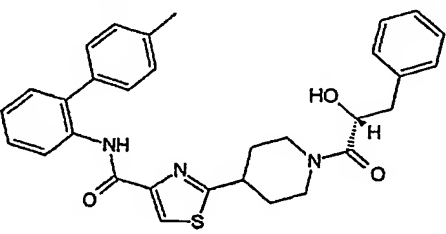
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1717 |  | |
| 1718 |  | |
| 1719 |  | |
| 1720 |  | |

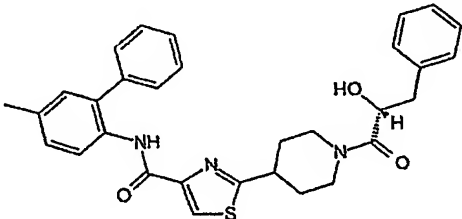
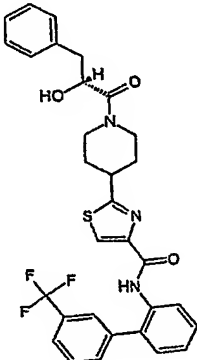
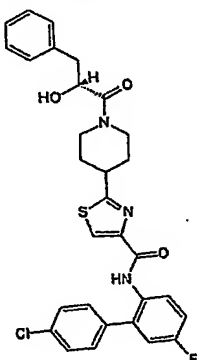
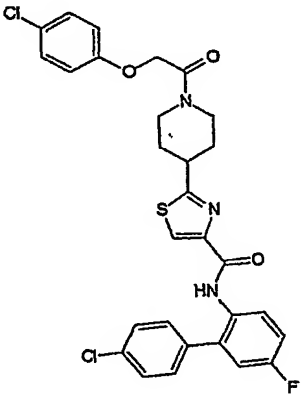
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1725 |  | |
| 1726 |  | |
| 1727 |  | |
| 1728 |  | |



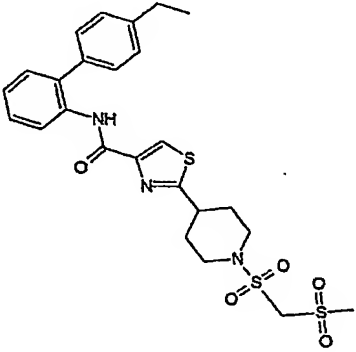
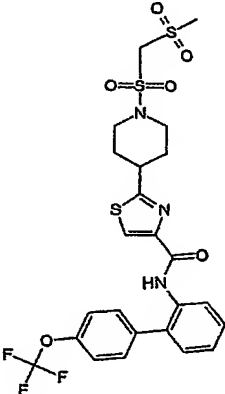
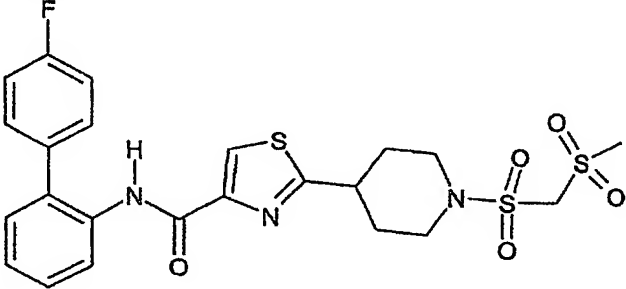
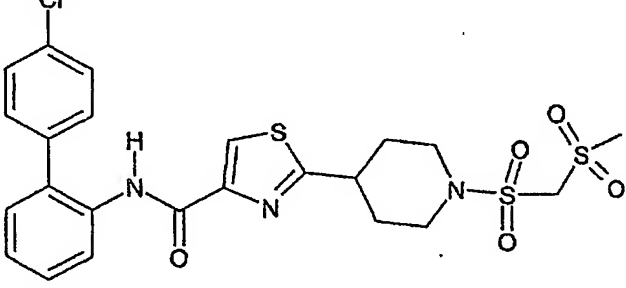
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1729 |  | |
| 1730 |  | |
| 1731 |  | |
| 1732 |  | |

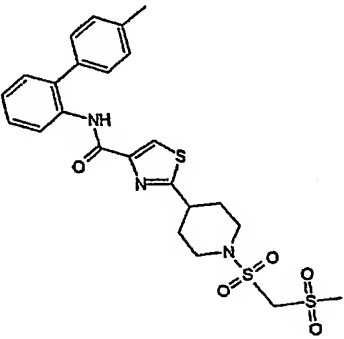
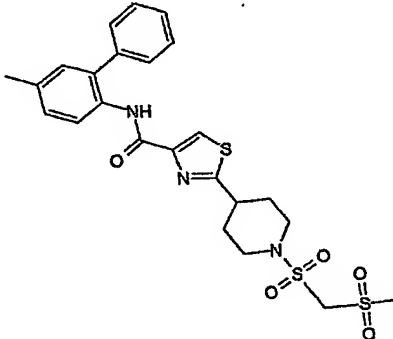
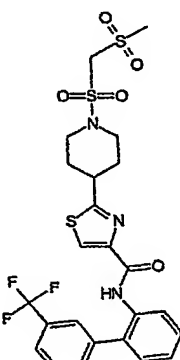
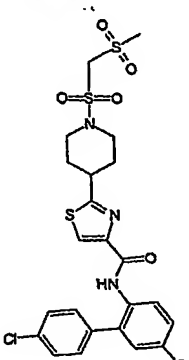
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1733 |  | |
| 1734 |  | |
| 1735 |  | |
| 1736 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1737 |  | |
| 1738 |  | |
| 1739 |  | |
| 1740 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1741 |  | |
| 1742 |  | |
| 1743 |  | |
| 1744 |  | |

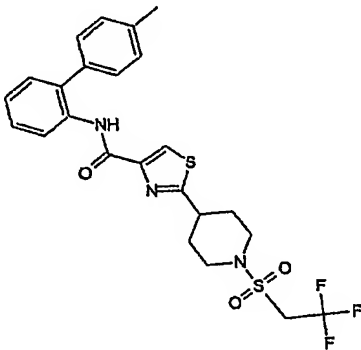
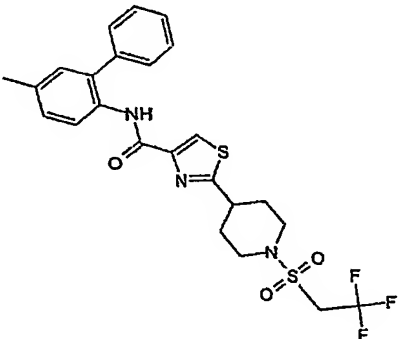
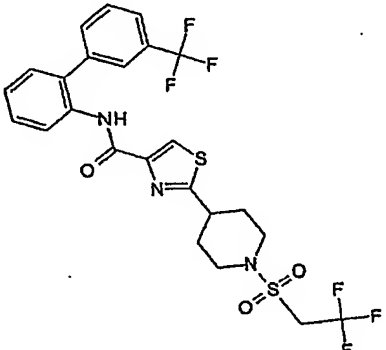
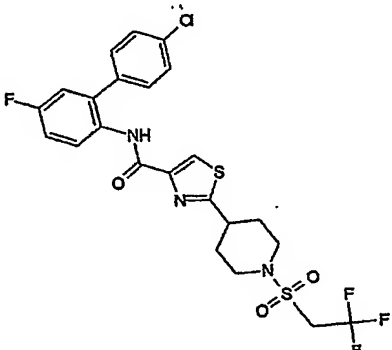


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1745 |  | |
| 1746 |  | |
| 1747 |  | |
| 1748 |  | |

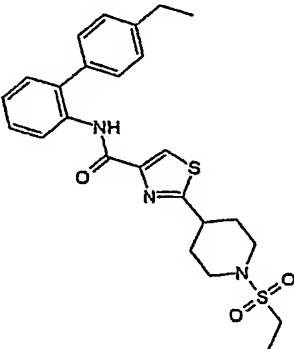
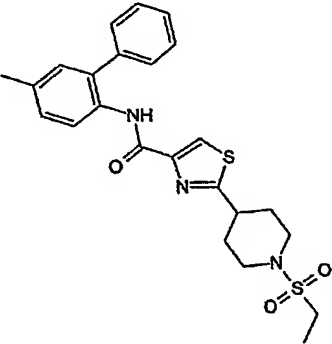
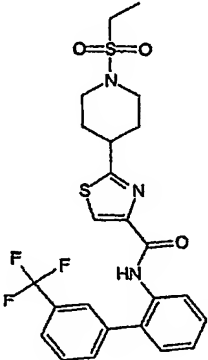
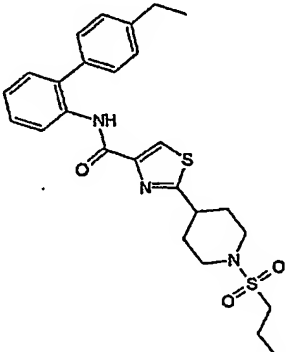
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1749 |  | |
| 1750 |  | |
| 1751 |  | |
| 1752 |  | |

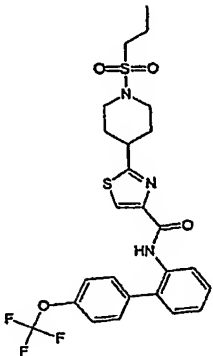
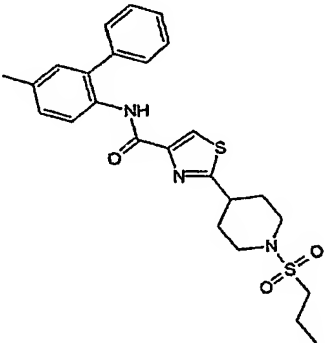
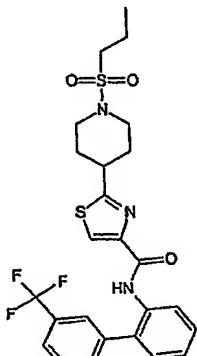
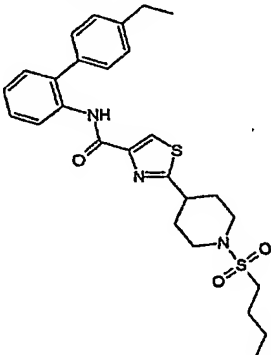


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---------|--------------|
| 1753 | | |
| 1754 | | |
| 1755 | | |
| 1756 | | |

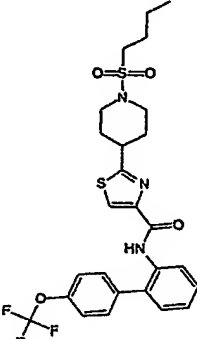
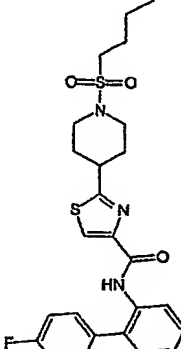
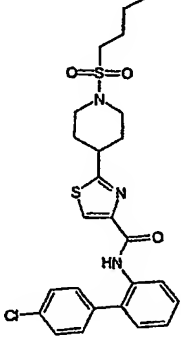
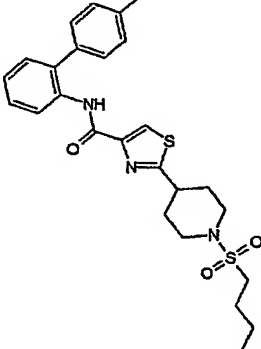
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1757 |  | |
| 1758 |  | |
| 1759 |  | |
| 1760 |  | |

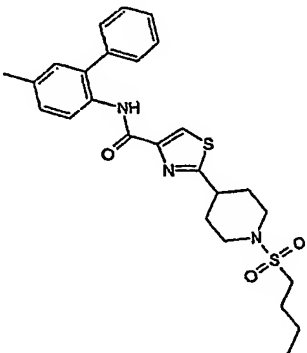
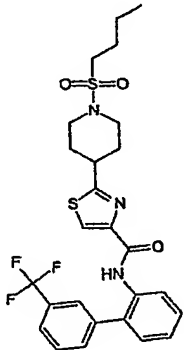
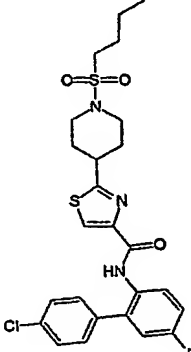
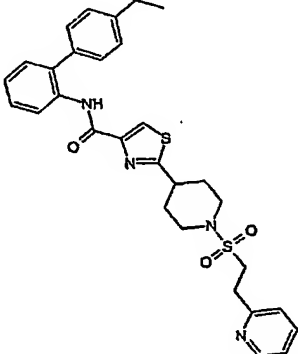


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1761 |  | |
| 1762 |  | |
| 1763 |  | |
| 1764 |  | |

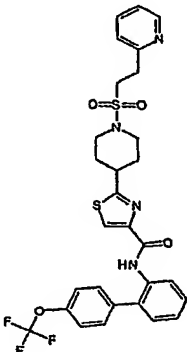
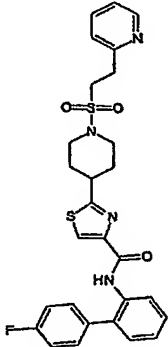
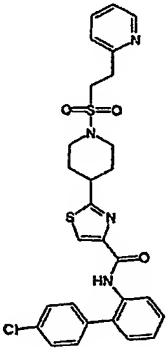
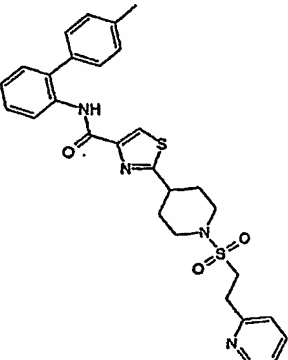
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1765 |  | |
| 1766 |  | |
| 1767 |  | |
| 1768 |  | |

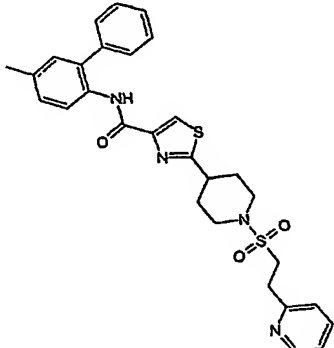
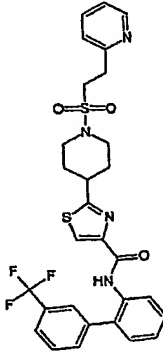
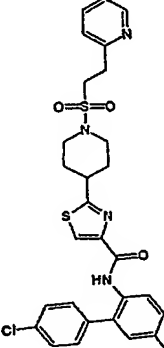
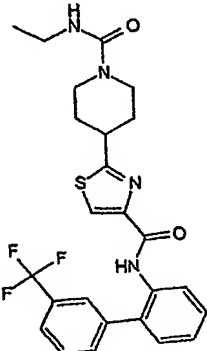


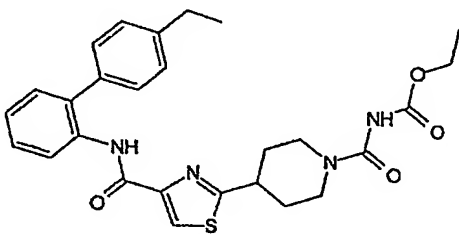
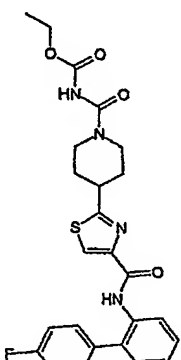
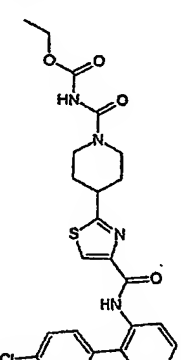
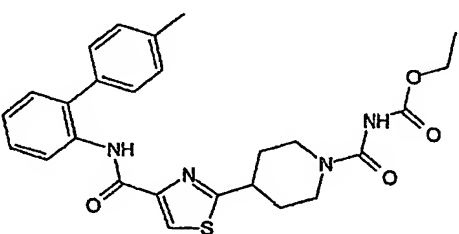
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1769 |  | |
| 1770 |  | |
| 1771 |  | |
| 1772 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1773 |  | |
| 1774 |  | |
| 1775 |  | |
| 1776 |  | |

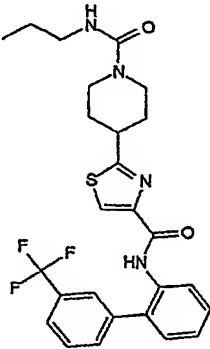
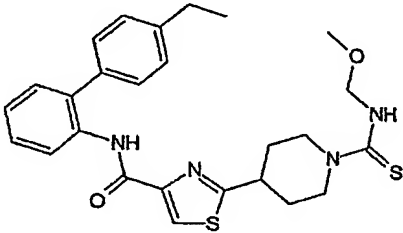
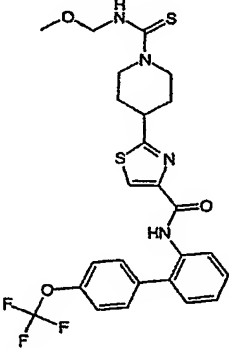
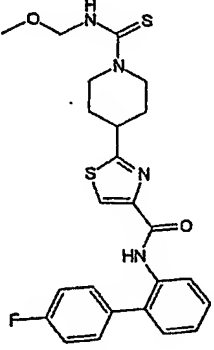


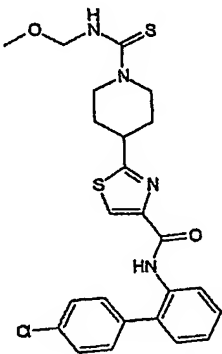
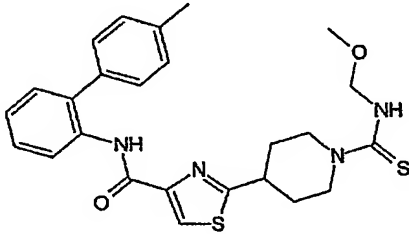
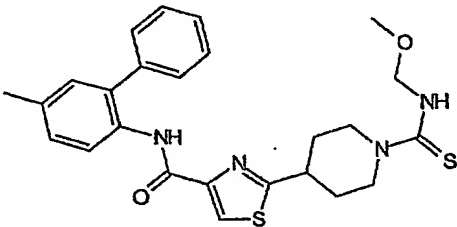
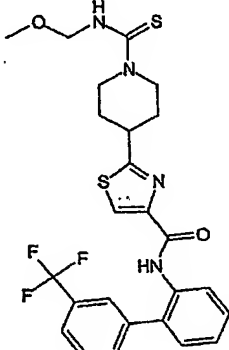
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1777 |  | |
| 1778 |  | |
| 1779 |  | |
| 1780 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1781 |  | |
| 1782 |  | |
| 1783 |  | |
| 1784 |  | |

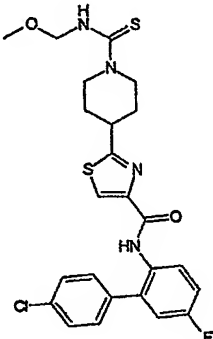
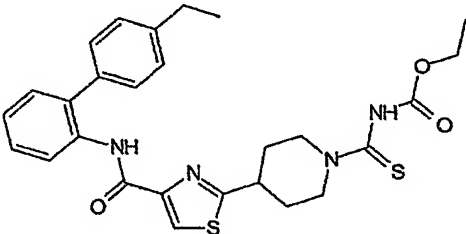
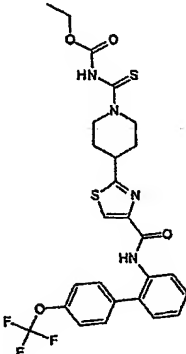
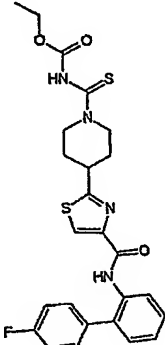
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1785 |  | |
| 1786 |  | |
| 1787 |  | |
| 1788 |  | |

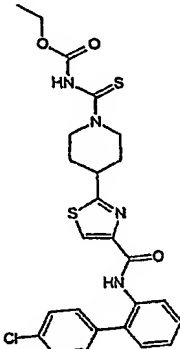
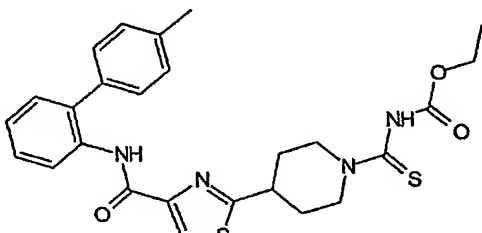
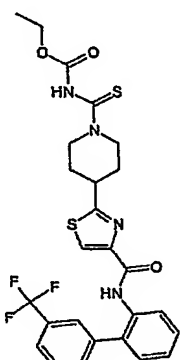
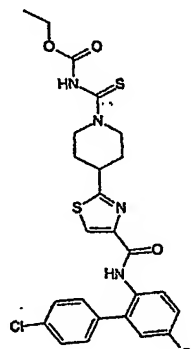


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1793 |  | |
| 1794 |  | |
| 1795 |  | |
| 1796 |  | |

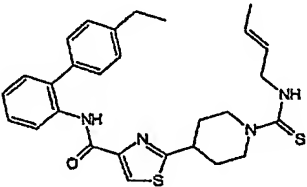
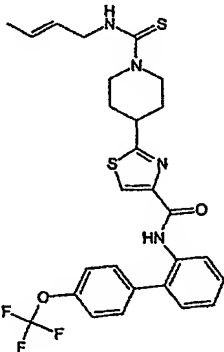
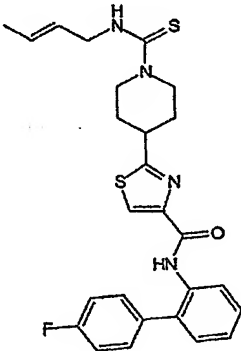
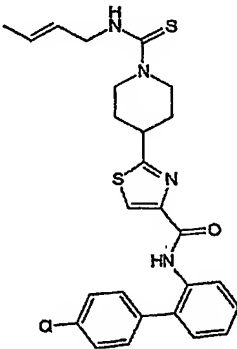
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1797 |  | |
| 1798 |  | |
| 1799 |  | |
| 1800 |  | |

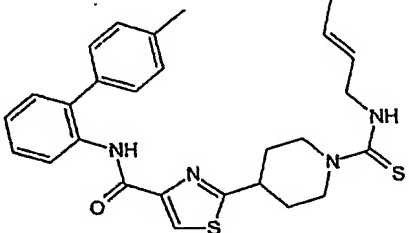
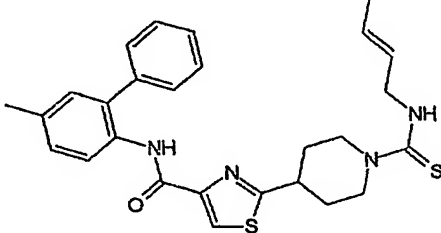
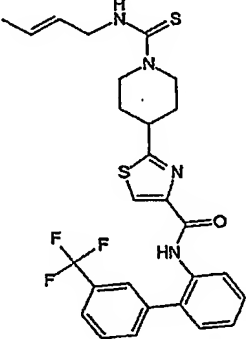
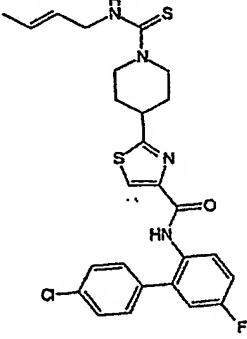


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1801 |  | |
| 1802 |  | |
| 1803 |  | |
| 1804 |  | |

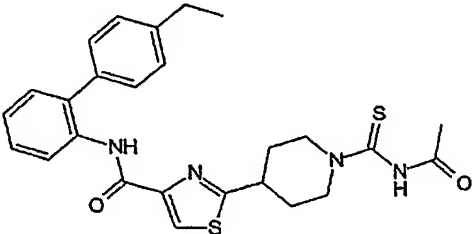
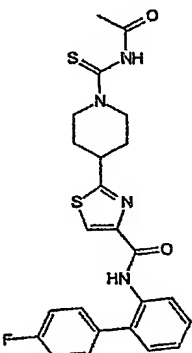
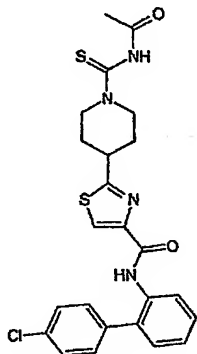
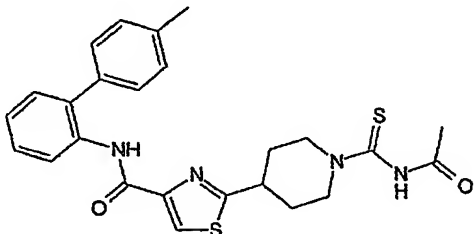
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1805 |  | |
| 1806 |  | |
| 1807 |  | |
| 1808 |  | |

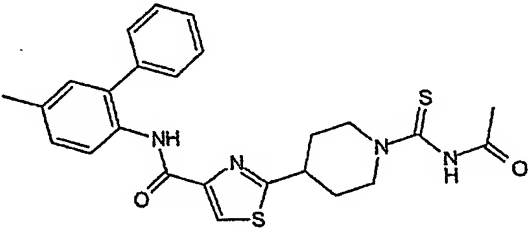
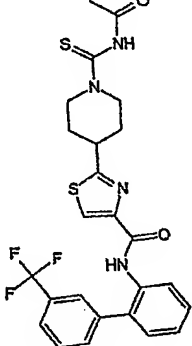
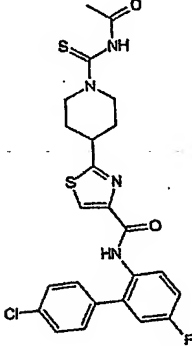
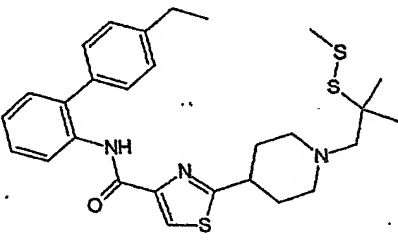


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1809 |  | |
| 1810 |  | |
| 1811 |  | |
| 1812 |  | |

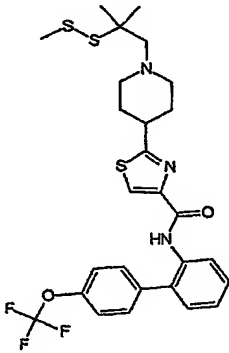
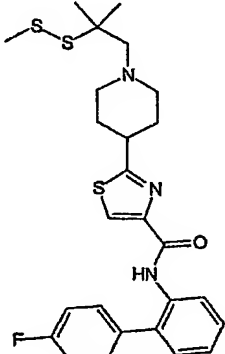
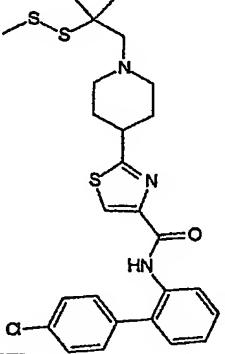
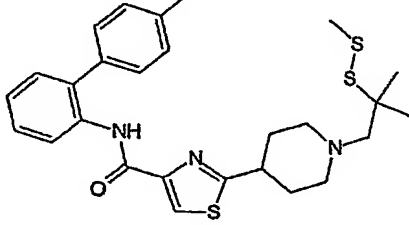
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1813 |  | |
| 1814 |  | |
| 1815 |  | |
| 1816 |  | |

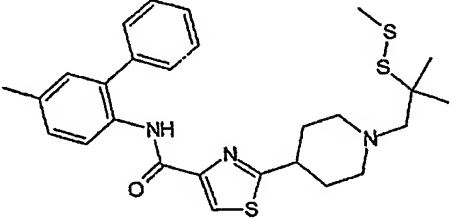
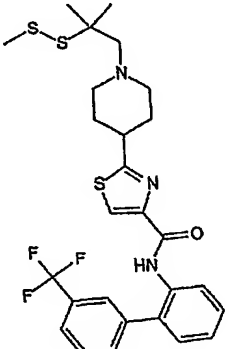
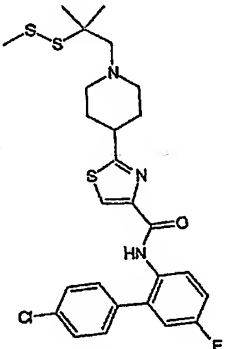
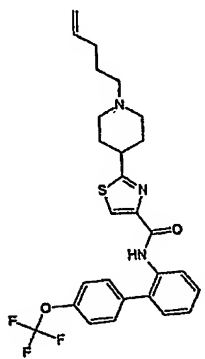


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1817 |  | |
| 1818 |  | |
| 1819 |  | |
| 1820 |  | |

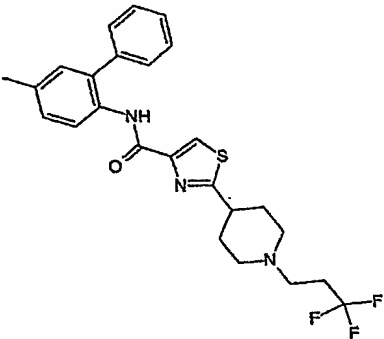
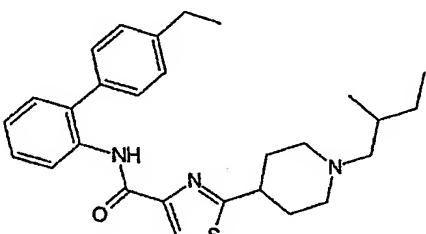
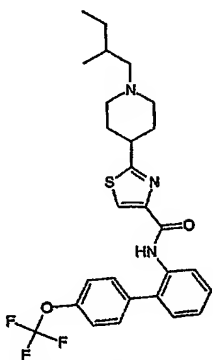
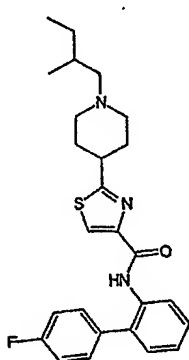
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1821 |  | |
| 1822 |  | |
| 1823 |  | |
| 1824 |  | |

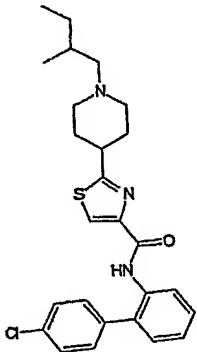
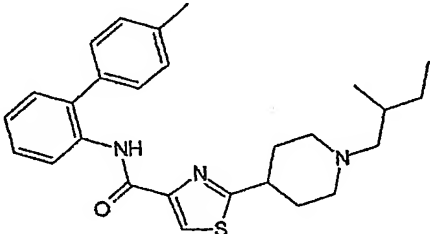
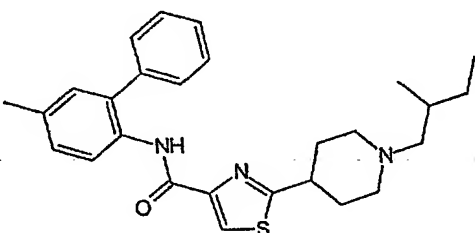
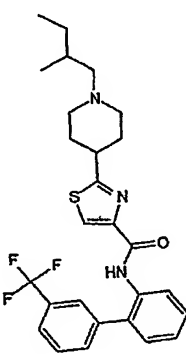


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1825 |  | |
| 1826 |  | |
| 1827 |  | |
| 1828 |  | |

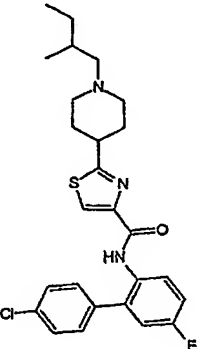
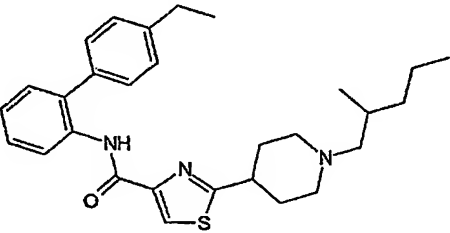
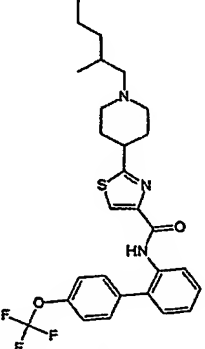
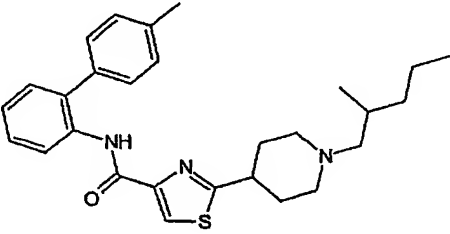
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1829 |  | |
| 1830 |  | |
| 1831 |  | |
| 1832 |  | |

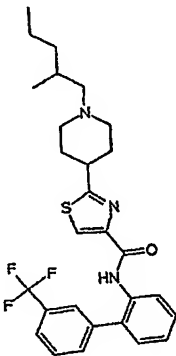
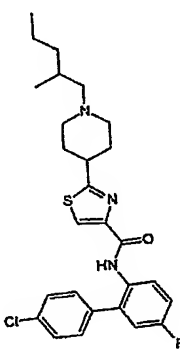
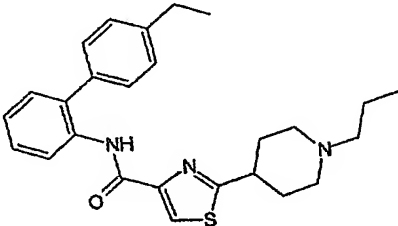
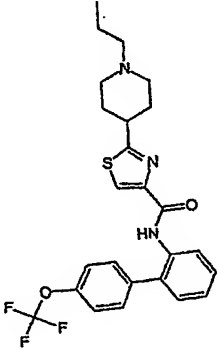


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1833 |  | |
| 1834 |  | |
| 1835 |  | |
| 1836 |  | |

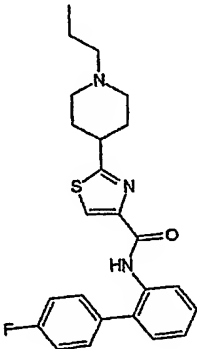
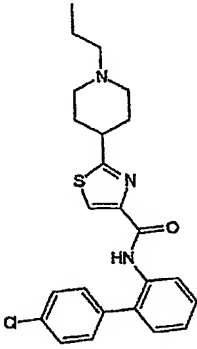
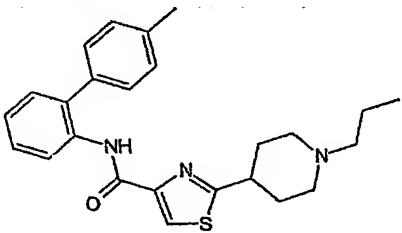
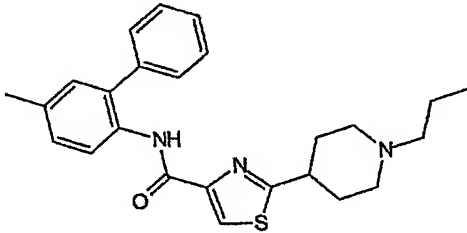
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1837 |  | |
| 1838 |  | |
| 1839 |  | |
| 1840 |  | |

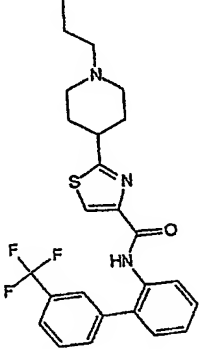
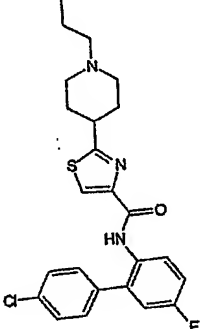
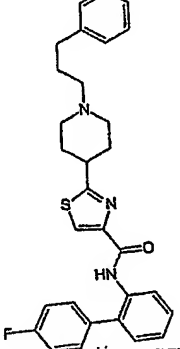
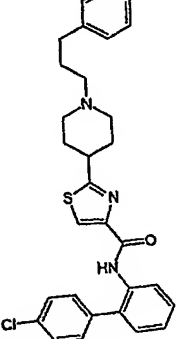


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1841 |  | |
| 1842 |  | |
| 1843 |  | |
| 1844 |  | |

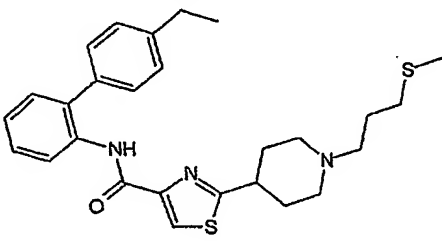
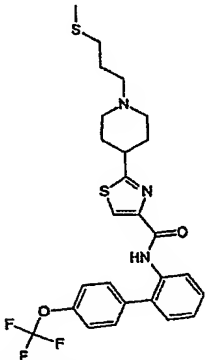
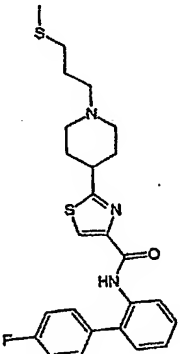
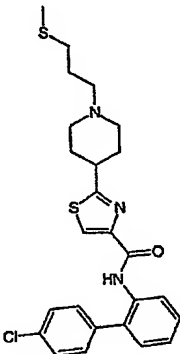
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1845 |  | |
| 1846 |  | |
| 1847 |  | |
| 1848 |  | |

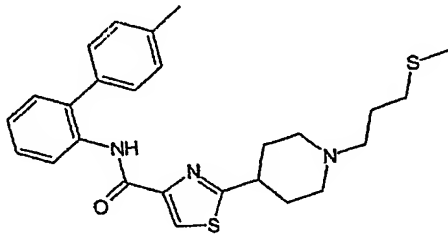
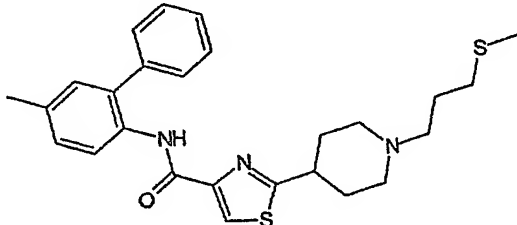
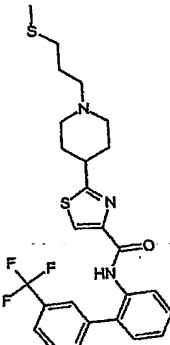
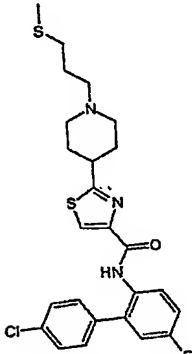


| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1849 |  | |
| 1850 |  | |
| 1851 |  | |
| 1852 |  | |

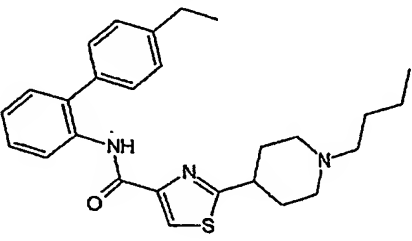
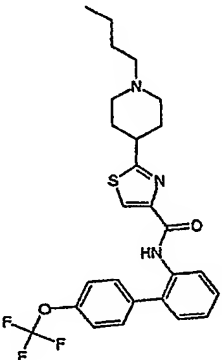
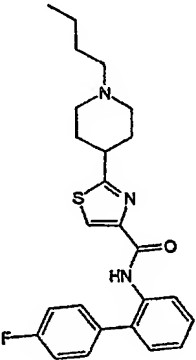
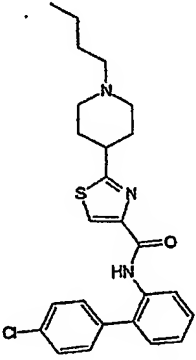
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1853 |  | |
| 1854 |  | |
| 1855 |  | |
| 1856 |  | |

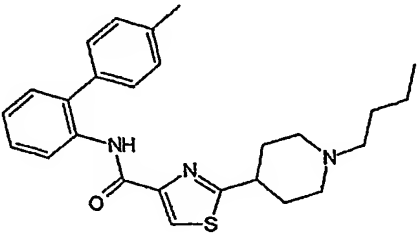
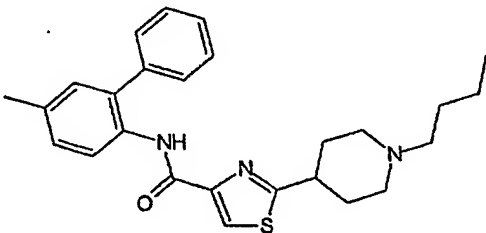
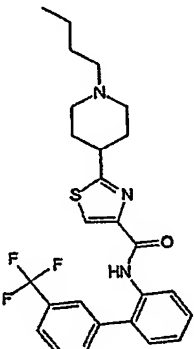
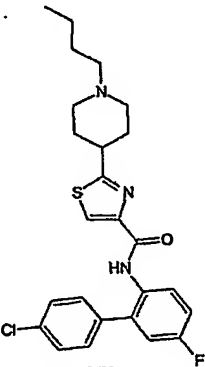


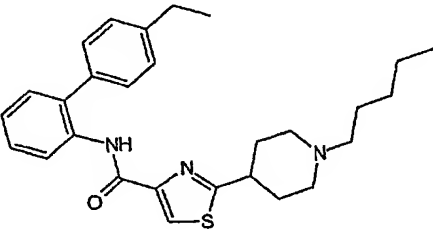
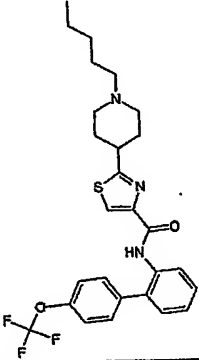
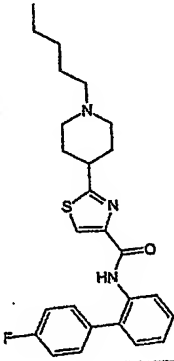
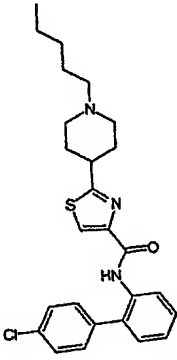
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1857 |  | |
| 1858 |  | |
| 1859 |  | |
| 1860 |  | |

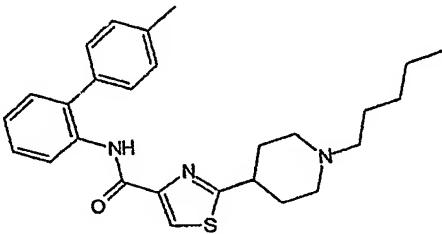
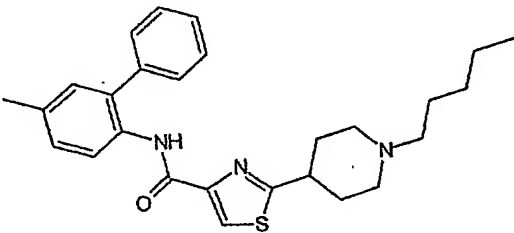
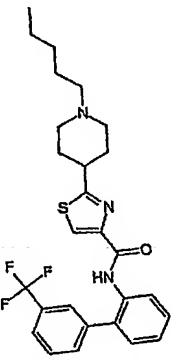
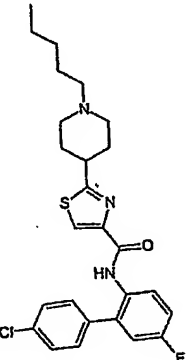
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1861 |  | |
| 1862 |  | |
| 1863 |  | |
| 1864 |  | |



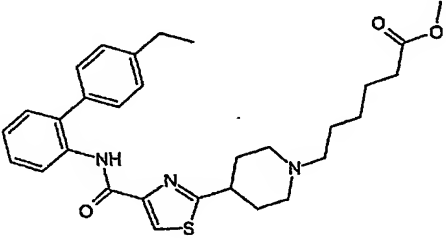
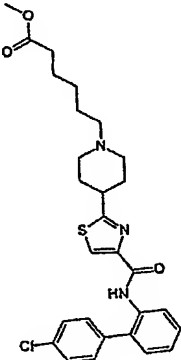
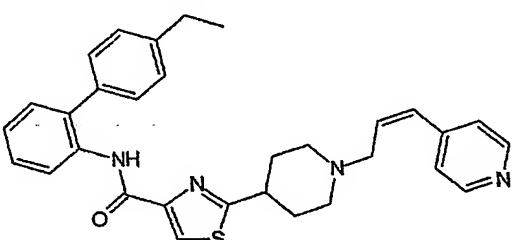
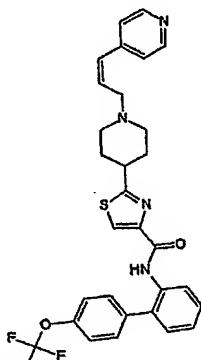
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1865 |  | |
| 1866 |  | |
| 1867 |  | |
| 1868 |  | |

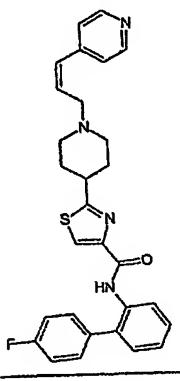
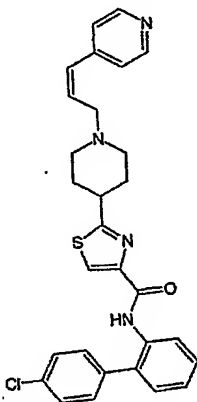
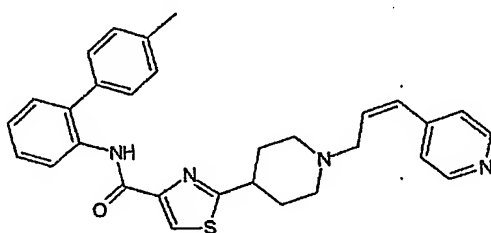
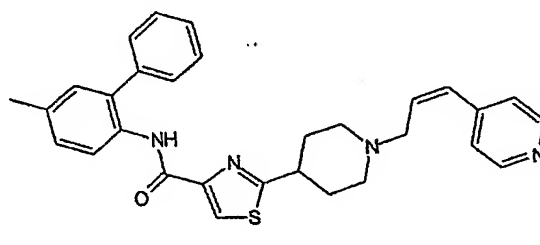
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1869 |  | |
| 1870 |  | |
| 1871 |  | |
| 1872 |  | |

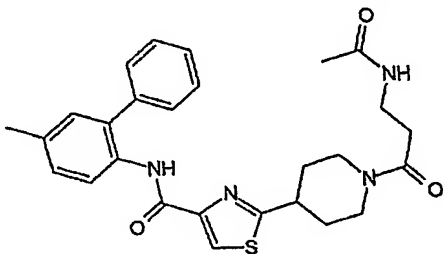
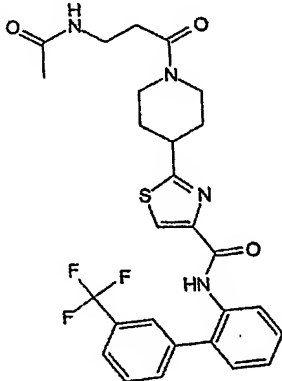
| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1873 |  | |
| 1874 |  | |
| 1875 |  | |
| 1876 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1877 |  | |
| 1878 |  | |
| 1879 |  | |
| 1880 |  | |



| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1881 |  | |
| 1882 |  | |
| 1883 |  | |
| 1884 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|--|--------------|
| 1885 |  | |
| 1886 |  | |
| 1887 |  | |
| 1888 |  | |

| N° | FORMULE | RMN ou Masse |
|------|---|--------------|
| 1893 |  | |
| 1894 |  | |

PARTIE EXPÉRIMENTALE BIOLOGIQUE

TESTS D'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

5

Analyse de l'inhibition de l'activité de la MTP

L'inhibition de l'activité de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP) a été testée en utilisant le protocole opératoire suivant :

L'inhibition de l'activité de la MTP par un composé peut être quantifiée par
 10 l'observation de l'inhibition du transfert d'un triglycéride marqué, d'une particule
 donneuse vers une particule accepteuse, en présence de MTP. La procédure de
 préparation de la MTP est basée sur la méthode de Wetterau et Zilversmit
 (*Biochem. Biophys. Acta*, (1986) **875**, 610). Quelques grammes de foie de
 hamster doré sont prélevés puis rincés plusieurs fois dans une solution de
 15 saccharose à 250 mM à 0° C. Toutes les étapes suivantes se déroulent à +4° C.
 Un homogénat à 50% dans du saccharose 250 mM est préparé avec un broyeur



en téflon puis centrifugé 10 minutes à 10000 g à +4°C. Le surnageant est alors centrifugé à 105000 g pendant 75 minutes à +4° C. Le surnageant est éliminé et le culot microsomial est repris dans 3 mL (par g de foie de départ) de tris/HCl 150 mM pH 8,0. Des fractions aliquotes de 1 mL sont conservées à -80°C jusqu'à utilisation.

Après décongélation d'une fraction de microsomes (1 mL), 12 mL de tampons réfrigérés Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM pH 7,4 et 1,2 mL de désoxycholate (0,54 % dans l'eau) sont ajoutés. Après 30 minutes d'incubation à +4°C sous légère agitation, la suspension est centrifugée à 105000 g pendant 75 minutes. Le surnageant contenant la MTP soluble est dialysé contre du tampon Tris/HCl 150 mM, chlorure de sodium 40 mM, EDTA 1 mM, azoture de sodium 0,02% pH 7,4 (5 fois un litre en 2-3 jours). La MTP est conservée à +4° C, stable au moins 30 jours et est utilisée telle quelle dans le test.

Les particules donneuses (liposomes) sont préparées à partir de 208 µL de L-phosphatidylcholine à 10 mg/mL dans le chloroforme et de 480 µL de [3H]-trioléine à 0,5 mCi/mL dans le toluène. Après agitation, la solution est évaporée sous azote, reprise par 6 mL de tampon Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM pH 7,4 et mise à incuber au bain à ultrasons 30 minutes à température ambiante. Les liposomes sont conservés à +4° C et soniqués à nouveau 10 minutes avant chaque utilisation.

Les particules acceptuses sont des lipoprotéines de faible densité biotynylées (LDL-biot). Ces particules sont fournies par la société Amersham.

Le mélange réactionnel est réalisé en plaques blanches 1/2 puits non traitées (Corning Costar) par l'addition, dans l'ordre, de : 5 µL de tampon HEPES 50 mM, chlorure de sodium 150 mM, BSA 0,1% (w/v), azoture de sodium 0,05% (w/v), pH 7,4 ; 5 µL de liposomes ; 5 µL de LDL-biot ; 5 µL dans le DMSO de produits à tester ; 5 µL de MTP. Après 18-24 heures d'incubation à 37° C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 100 µL de billes Amersham SPA (Scintillation Proximity Assay) couplées à de la streptavidine et la radioactivité est comptée à l'aide d'un Top Count (Packard) au moins 1 heure après. L'inhibition du transfert des triglycérides par un composé se traduit par une diminution de la radioactivité

transférée. Le pourcentage d'inhibition pour un composé donné est déterminé par rapport à des contrôles qui ne contiennent pas de composés dans le mélange réactionnel.

5 Les résultats sont exprimés en termes de CI_{50} , à savoir la concentration permettant une inhibition à 50% de la MTP. Ces résultats sont résumés dans le tableau A suivant pour quelques composés représentatifs de l'invention.

TABLEAU A

| Exemple | CI_{50} (nM) |
|----------------|----------------------------------|
| 1 | 51 |
| 3 | 57 |
| 4 | 720 |
| 5 | 660 |
| 6 | 385 |
| 7 | 926 |
| 8 | 892 |
| 9 | 58 |
| 10 | 167 |

10

Analyse de la sécrétion d'apo B dans la lignée humaine de cellules

HepG2 :

L'activité d'un composé selon l'invention peut être évaluée en mesurant l'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules HepG2.

15

Les cellules HepG2 (ECACC – numéro 85011430) sont utilisées comme modèle dans l'étude de la sécrétion hépatique in vitro de lipoprotéines (Dixon J. et Ginsberg H., *J. Lipid. Res.*, (1993), 34, 167-179).

20

Les cellules HepG2 sont mises en culture dans du milieu de Eagle modifié par Dulbecco contenant du sérum foetal de veau à 10% (DMEM et FBS – Gibco) dans des plaques 96 puits en atmosphère de dioxyde de carbone 5% pendant 24 heures (confluence environ 70%).



Les composés à tester sont dissous à 2 ou 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Des dilutions en série (1:3,16) sont faites dans le DMSO et sont ajoutées (1:200 – Robot Multimek Beckman) dans le milieu de croissance (200 μ L) puis finalement incubées pendant 24 heures dans les différents puits contenant les cellules HepG2.

Le surnageant de culture de 24 heures dilué au 1:5 (phosphate buffer saline : PBS contenant 1% de sérum albumine bovine) est testé selon une méthode sandwich-ELISA spécifique de l'apo B humaine.

Les résultats sont exprimés en termes de CI_{50} , à savoir la concentration assurant 50% d'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules Hep G2.

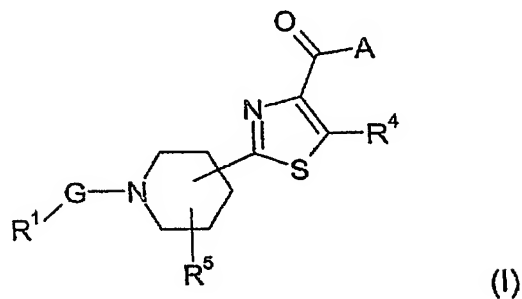
Ces résultats sont réunis dans le tableau B ci-dessous pour quelques composés représentatifs de l'invention.

TABLEAU B

| <i>Exemple</i> | <i>CI_{50} (nM)</i> |
|----------------|----------------------------------|
| 1 | 20 |
| 3 | 12 |
| 4 | 307 |
| 5 | 286 |
| 6 | 288 |
| 9 | 7 |

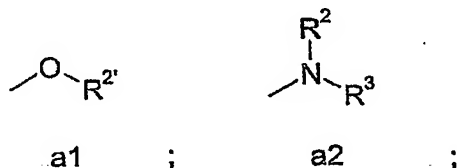
REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :

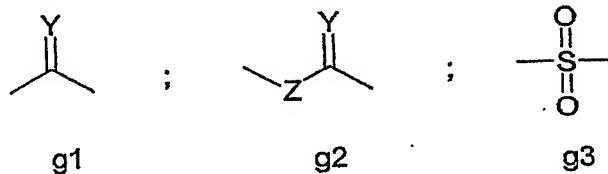


dans laquelle :

- A représente un radical choisi parmi les radicaux a1 et a2 suivants :



- G représente une liaison ou un radical divalent choisi parmi les groupements g1, g2 et g3 suivants :



- R¹ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkylcarbonyle et alkoxy-carbonyle ;
- R², R^{2'} et R³, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ; ou bien



- 5 ○ R^2 et R^3 forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle ;

○ R^4 et R^5 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ;

○ R et R', identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ; ou forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, ou forment ensemble la double liaison d'un radical alkén-1-yle ;

10 ○ Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre ; et

○ Z représente -NH- ou l'atome d'oxygène ;

15 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables

20 du point de vue pharmaceutique.

2. Composés selon la revendication 1, pour lesquels le radical R^5 représente l'hydrogène,

25 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour lesquels le radical R^4 représente l'hydrogène,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10 4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical thiazolyle est branché en position 3 ou en position 4 du noyau pipéridine,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

20 5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

30 6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels G représente le radical g_1 , leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes



oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés,

5 acceptables du point de vue pharmaceutique.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels G représente le radical g1, et Y représente l'atome d'oxygène,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et
10 diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

15

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical R⁴ représente l'hydrogène, le radical R⁵ représente l'hydrogène, le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine, et G représente le radical g1 dans lequel Y représente l'atome d'oxygène

20 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés,

25 acceptables du point de vue pharmaceutique.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R¹ représente un radical aryle, notamment phényle, substitué par un ou plusieurs radicaux aryle et/ou alkyle,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R^1 représente le radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou par un radical perhaloalkyle ou perhaloalkoxy,

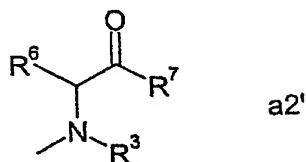
leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle A représente a2, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle A représente un radical de formule a2' suivante :



dans laquelle R^6 et R^7 , identiques ou différents et indépendamment l'un de l'autre possèdent les mêmes définitions que les radicaux R^2 et R^3 définis dans la revendication 1,

5 les autres substituants possédant les mêmes définitions que celles données précédemment,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

10 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle G représente le radical g^1 , avec Y représentant l'atome d'oxygène, R^1 représente un radical biphenyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2,

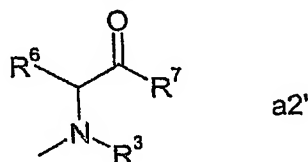
les autres substituants étant tels que définis précédemment,

20 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, 25 acceptables du point de vue pharmaceutique.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle G représente le radical g^1 , avec Y représentant l'atome d'oxygène,

R¹ représente un radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2' de formule :



5 dans laquelle R⁶ et R⁷, identiques ou différents et indépendamment l'un de l'autre possèdent les mêmes définitions que les radicaux R² et R³ définis dans la revendication 1, les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les
10 solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

15 **15.** Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, choisis parmi :

- le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
- le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)piperidin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-3-yléthyle) ;
20
- le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
- le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)-pipéridin-4-yl]-thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyle).
- le N-[cyano-(4-fluorophényl)méthyl]-N-phényl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
25
- le N-(α-cyanobenzyl)-N-éthyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;



- l'acide 2-{1-[4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carboxyl}pipéridine-4-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique

- la 1-(4-{4-(3-hydroxypipéridin-1-yl)méthanoyl}thiazol-2-yl)pipéridin-1-yl)-1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone

5 - la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

- la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2(S)-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

10 - la N-(7-oxo-7H-thieno[3,2-b]pyran-6-yl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

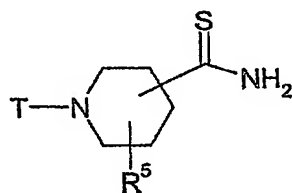
- la N-(2-méthyl-4-oxo-4H-chromén-3-yl)-2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

- la N-(α -cyanobenzyl)-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ; et

15 - la N-[1-cyano-1-(pyridin-4-yl)méthyl]-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;

leurs isomères optiques, formes oxydées, solvates et hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du
20 point de vue pharmaceutique.

16. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



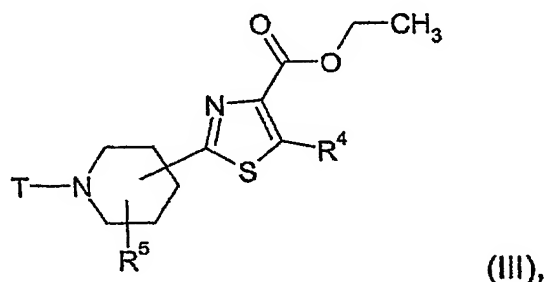
25

(II)

dans laquelle T représente un groupement protecteur labile, et R⁵ est tel que défini dans la revendication 1,

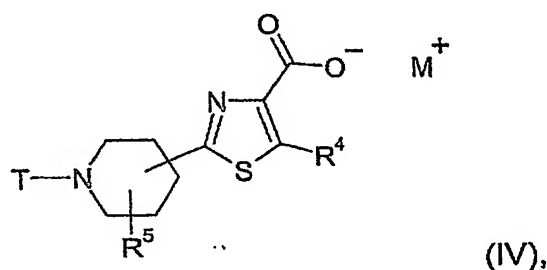
avec du R⁴-bromopyruvate d'éthyle, généralement en proportions équimolaires, dans un solvant polaire, en présence d'une base en excès, de préférence une base organique, à une température appropriée, pendant une durée allant de 1 à 40 heures, de préférence entre 4 et 18 heures,

de manière à former le cycle thiazolyle et conduire au composé de formule (III) :



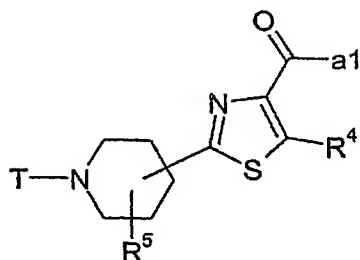
dans laquelle T est tel que défini précédemment, et R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans la revendication 1,

composé de formule (III) qui est ensuite saponifié par une base, de type hydroxyde d'alcalin ou alcalino-terreux, en milieu polaire, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 12 heures, de manière à former le sel de formule (IV) :



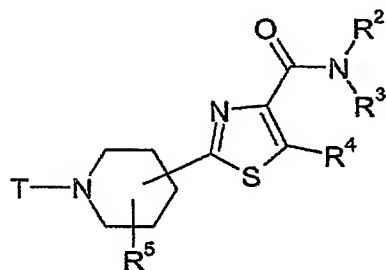
dans laquelle T, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment, et M⁺ représente le cation alcalin ou alcalino-terreux provenant de la base utile pour la réaction de saponification,

composé de formule (IV) qui est ensuite hydrolysé puis/ou estérifié en composé de formule (V1) :



(V1),

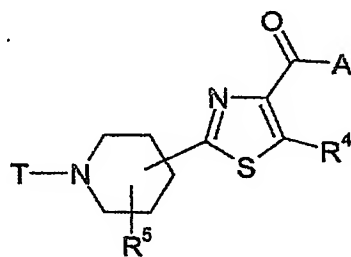
dans laquelle R^4 , R^5 , $a1$ et T sont tels que définis précédemment,
ou transformé en amide correspondante de formule (V2) :



(V2),

- 5 dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et T sont tels que définis précédemment,
par action d'une amine de formule HNR^2R^3 , en présence d'une base, et
d'un catalyseur, en solvant polaire aprotique, à température ambiante, pendant
une durée pouvant varier de 1 à 50 heures,

l'ensemble des composés de formule (V1) et (V2) formant le composé de
10 formule (V) :

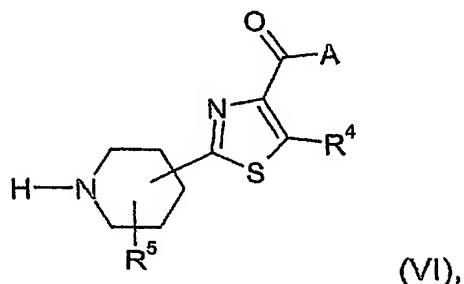


(V),

dans laquelle R^4 , R^5 , A et T sont tels que définis précédemment,

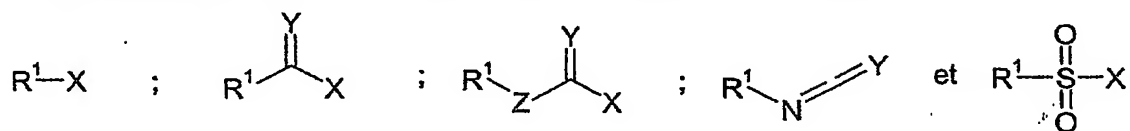
- composé de formule (V) qui est ensuite engagé dans une réaction de
déprotection de la fonction amine du cycle pipéridine, par action d'un acide
15 organique ou minéral, en milieu dichlorométhane ou dioxane, à température
ambiante, pendant une durée variant de quelques minutes à quelques heures,

généralement variant de 5 minutes à 12 heures, pour conduire au composé de formule (VI) :



cas particulier des composés de formule (I), dans laquelle R^1 représente l'hydrogène, G représente une liaison, A, R^4 et R^5 étant tels que définis précédemment,

qui est ensuite soumis à l'action d'un composé choisi parmi :



où X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, et R^1 , Y et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

en présence d'une base, de préférence organique, et d'un catalyseur, en solvant polaire aprotique, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures,

pour conduire au composé de formule (I) telle que définie dans la revendication 1.

17. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu par un procédé selon la revendication 16, en association avec un ou plusieurs véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu par un procédé selon la revendication 16, pour la

préparation d'un médicament destiné à traiter les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.



| | | | |
|---|----------------------|--------------------------------|--------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | BFF 02/0450 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 03 07670 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | | | |
| Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | | |
| MERCK SANTE | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : | | | |
| 1 | Nom | CUEDAT | |
| | Prénoms | Philippe | |
| Adresse | Rue | 8, rue du Repos | |
| | Code postal et ville | 69007 LYON | FRANCE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| 2 | Nom | COLLONGES | |
| | Prénoms | François | |
| Adresse | Rue | 135, lotissement le Grand Camp | |
| | Code postal et ville | 01700 BEYNOST | FRANCE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| 3 | Nom | DUMAS | |
| | Prénoms | Hervé | |
| Adresse | Rue | 27, chemin de l'Etang | |
| | Code postal et ville | 38090 VAULX MILIEU | FRANCE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) | | Paris, le 22 octobre 2003 | |
| DU (DES) DEMANDEUR(S) | | | |
| OU DU MANDATAIRE | | | |
| (Nom et qualité du signataire) | | B. Domenege | |
| | | B. DOMENEGO | |
| | | n° 00-0500 | |



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 / 3.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

| | | | |
|---|----------------------|---|--|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | BFF 02/0450 | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 03 07670 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | | | |
| Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | | |
| MERCK SANTE | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : | | | |
| 1 Nom | | ORTHOLAND | |
| Prénoms | | Jean Yves | |
| Adresse | Rue | Le Mas d'avril | |
| | Code postal et ville | 90, rue du Pont Neuf 01800 SAINT JEAN DE NIOST FRANCE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| 2 Nom | | DECERPRIT | |
| Prénoms | | Jacques | |
| Adresse | Rue | 83, chemin de Sermonaz | |
| | Code postal et ville | 01700 NEYRON FRANCE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| 3 Nom | | BARBANTON | |
| Prénoms | | Jacques | |
| Adresse | Rue | 12, domaine de la Côte | |
| | Code postal et ville | 69350 BRIGNAIS FRANCE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | Paris, le 22 octobre 2003 B. Domenege B. DOMENEGO n° 00-0500 | |

Vos références pour ce dossier (facultatif)

BFF 02/0450

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

03 07670

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

| | | | |
|-------------------------------------|----------------------|---|--|
| 1 Nom | | FOSTER | |
| Prénoms | | Richard | |
| Adresse | Rue | Puffin Cottage, Poundstock | |
| | Code postal et ville | BUDE, Cornwall EX23 0AX GRANDE BRETAGNE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| 2 Nom | | KANE | |
| Prénoms | | Peter | |
| Adresse | Rue | 3, Old Orchard Close | |
| | Code postal et ville | Marhamchurch, BUDE EX23 0EJ GRANDE BRETAGNE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| 3 Nom | | WENDT | |
| Prénoms | | Bernd | |
| Adresse | Rue | Schulstrasse 30 | |
| | Code postal et ville | 86947 WEIL ALLEMAGNE | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 22 octobre 2003

B. Domenege
B. DOMENEGO
n° 00-0500

PCT/EP2004/005931



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.